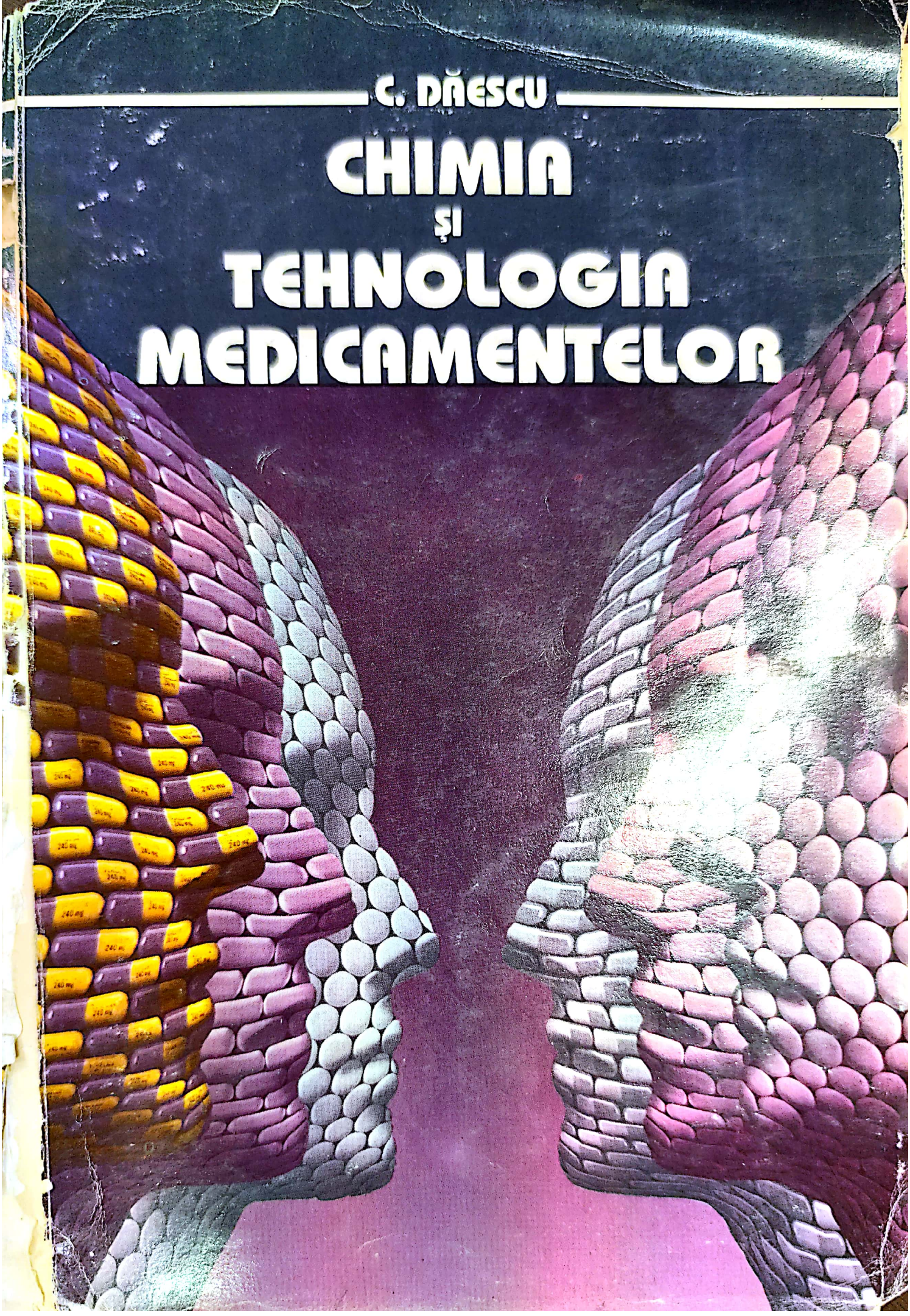
C. DĂESCU

CHIMIA ȘI TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR



Scanned with OKEN Scanner

6154
D12

MINISTERUL ÎNVĂȚĂMÂNTULUI

Prof. dr. ing. Constantin Dăescu

CHIMIA ȘI TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ „GH. ASACHI" IAȘI

L
646.566

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ, R.A., – BUCUREȘTI, 1994

Scanned with OKEN Scanner

Lucrarea a fost analizată și aprobată în colectivul catedrei de Tehnologii ganice din Facultatea de Tehnologie Chimică — Universitatea Tehnică, Timiș

ISBN 973-30-3113-5

Lucrarea a fost sponsorizată de:

S.C. „SINTEZA" S.A. Oradea
S.C. „SOLVENTUL" S.A. Timișoara
S.C. „ROMTENSID" S.A. Timișoara
S.C. „AZUR" S.A. Timișoara
S.C. „VERACHIM" S.A. Giurgiu

REDACTOR: ing. **Mariana-Rodica Cărbunar**
TEHNOREDACTOR: **Elena Oprișeanu**
GRAFICIAN: **Elena Drăgulelei**

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Această lucrare servește ca material de bază disciplinei de Tehnologia Produselor Farmaceutice. Se adresează studenților facultății de Chimie Industrială, este utilă studenților facultății de Farmacie și are valoare informativă pentru alte categorii de cititori cu cunoștințe de specialitate.

În cei 12 ani care au trecut de la prima ediție a lucrării s-a schimbat esențial sortimentul medicamentelor în circulație. Mai mult de jumătate din medicamentele actuale aparțin ultimului deceniu și informația trebuia reactualizată.

Sunt prezentate doar medicamentele aflate în uz în 1992 în România, Germania, Franța, Anglia și Statele Unite ale Americii, conform indexurilor farmaceutice naționale, astfel încât un subtitlu al lucrării ar putea fi „Medicamente 1992".

Conform Organizației Mondiale a Sănătății există în lume aproximativ 240 000 specialități farmaceutice, dintre acestea în Europa și America de Nord aproximativ 40 000, pe baza a 4 500 de principii active. Dintre ele circa 2 500 formează banca de date ce stă la baza lucrării, iar OMS recomandă în „lista model" circa 250. În lucrare aceste „medicamente esențiale" sunt numerotate. Se preferă folosirea „denumirii comune internaționale" (D.C.I.) drept generic pentru un principiu activ, care apare în text cu caractere aldine. Denumirile comerciale sunt scrise cu litere cursive, specialitățile fabricate în România sunt notate cu asterisc, iar specialitățile în compoziția cărora intră principiul activ alături de altele poartă semnul ⊹.

Scanned with OKEN Scanner

Mulțumesc pe această cale colegilor din industrie, cercetare și învățământ, din țară și străinătate, care m-au ajutat în cumulul de informație. De asemenea, exprim recunoștință colaboratorilor: ing. Z. Stanoiev, sing. E. Martiac și V. Damșa.

Sunt recunoscător sponsorilor pentru rolul lor esențial în apariția acestei lucrări.

Autorul

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1. MEDICAMENTELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 9
1.1. Anestezice generale (Narcotice) 9
1.1.1. Narcotice de inhalație 9
Protoxid de azot (10). Hidrocarburi (11)
Halogenoderivați (11). Eteri alifatici (13)
1.1.2. Narcotice intravenoase 14
1.2. Hipnotice sedative 15
1.2.1. Bromuri și preparate vegetale 16
1.2.2. Alcooli 16
1.2.3. Derivați carbonilici și alcooli halogenați 20
1.2.4. Amide, ureide, uretani 20
1.2.5. Derivați barbiturici și înrudiți 23
1.2.6. Alte structuri 32
1.3. Anticonvulsivante 33
1.3.1. Derivați barbiturici și înrudiți 34
1.3.2. Derivați hidantoinici 34
1.3.3. Derivați oxazolidin-dionici 36
1.3.4. Succinimide 36
1.3.5. Alte anticonvulsivante 37
1.4. Substanțe psihofarmacologice 38
1.4.1. Tranchilizante majore 38
Derivați fenotiazinici (39). Tioxantene (46)
Butirofenone (47). Alte tranchilizante majore (47)
1.4.2. Tranchilizante minore 50
Derivați difenilmetanici (51). Derivații propandiolului (52)
Benzodiazepine și compuși înrudiți (52)
1.4.3. Antidepresive 59
Inhibitori ai monoaminoxidazei (59). Derivați triciclici (62)
Psihostimulenți și cerebrotrofici (66)
1.4.4. Analeptice 67
1.4.5. Halucinogene 70
1.5. Analgezice 72
1.5.1. Opiacee naturale și de semisinteză 72
1.5.2. Analgezice de sinteză 76
1.6. Antitermice-analgezice-antiinflamatorii 79
1.6.1. Derivați pirazolinici 80
1.6.2. Derivați pirazolidin-dionici 87
1.6.3. Derivați salicilici 88
1.6.4. Derivați ai *p*-amino-fenolului 90
1.6.5. Acizii antranilici 93

Scanned with OKEN Scanner

1.6.6. Acizi aril-acetici și similari 93
1.6.7. Alte antiinflamatorii nesteroide 98
1.7. Antitusive 99
1.7.1. Expectorante 99
1.7.2. Antitusive 101
Opiacee antitusive (101). Antitusive de sinteză (102)
1.8. Anestezice locale 104
1.8.1. Esteri 107
1.8.2. Amide 110
1.8.3. Eteri și alte structuri 113

2. MEDICAMENTELE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV 114
2.1. Adrenergice 116
2.1.1. Fenil-etil-amine 116
2.1.2. Amine alifatice 128
2.1.3. Imidazoline 2-substituite 129
2.2. Adrenolitice 132
2.2.1. Derivații acidului lisergic 132
2.2.2. 2-Clor-etilamine 134
2.2.3. Imidazoline 134
2.2.4. Blocatori β-adrenergici 136
2.3. Colinergice 136
2.3.1. Esterii colinei 141
2.3.2. Anticolinesterazice 142
2.4. Anticolinergice 146
2.4.1. Derivați tropinici și izochinolinici 146
2.4.2. Spasmolitice de sinteză 149
2.5. Blocatori ganglionari și neuromusculari 154
2.6. Antihistaminice 158
2.6.1. Antihistaminice H_1 159
Eteri benzhidrilici (159). Derivați ai etilendiaminei (161)
Derivați ai propilaminei (164)
2.6.2. Antihistaminice H_2 167

3. MEDICAMENTELE APARATULUI EXCRETOR 169
3.1. Diuretice 170
3.1.1. Baze purinice 171
3.1.2. Sulfamide 172
3.1.3. Acizi aril-oxiacetici 177
3.1.4. Alte diuretice 177

4. MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE 179
4.1. Cardiotonice 179
4.2. Antiaritmice și antifibrilante 184
4.3. Dilatatori coronarieni 185
4.3.1. Esteri ai acidului azotic 186
4.3.2. Derivați cromonici, cumarinici și homopurinici 187
4.3.3. Fenil- și difenil-etilamine 189
4.3.4. Sidnon-imine 189
4.4. Antihipertensive 190
4.4.1. Produse naturale 190
4.4.2. Ftalazino-hidrazine 191
4.4.3. Derivați guanidinici și similari 192

Scanned with OKEN Scanner

4.4.4. Acizi piperidin-dicarboxilici . . . 193
4.4.5. Pseudoadrenergice . . . 194
4.4.6. Inhibitori de convertază de angiotensină . . . 195
4.4.7. Alte antihipertensive . . . 195
4.5. Coagulante . . . 197
4.6. Anticoagulante . . . 198
4.6.1. Produse naturale și de semisinteză . . . 199
4.6.2. Derivați cumarinici . . . 200
4.6.3. Derivați indandionici . . . 202
4.7. Venotonice . . . 203
4.8. Antidiabetice . . . 203
4.8.1. Derivați biguanidici . . . 204
4.8.2. Derivați sulfonilureici . . . 204
4.9. Înlocuitori de plasmă . . . 206

5. SUBSTANȚE DE CONTRAST ȘI DIAGNOSTIC . . . 209
5.1. Agenți de contrast . . . 209
Derivați triiod-aminobenzoici (210). Acizi aril-alifatici (211). Derivați piridonici (211). Alți derivați (215)
5.2. Coloranții ca agenți de diagnostic . . . 215
5.3. Alți agenți de diagnostic . . . 216

6. MEDICAMENTE CHIMIOTERAPICE . . . 217
6.1. Sulfamide . . . 218
6.1.1. Sulfamide N^4 — substituite . . . 220
6.1.2. Sulfamide N^1 — substituite . . . 223
Sulfamide N^1 — substituite cu azoli (224). Sulfamide N^1 — substituite cu azine (229)
6.1.3. N^1 — Acilsulfanilamide . . . 233
6.2. Antibiotice . . . 236
6.2.1. Antibiotice β-lactamice . . . 238
Peniciline naturale (238). Peniciline de semisinteză (245)
Cefalosporine (253). Inhibitori de β-lactamaze (259)
6.2.2. Antibiotice aminoglucozidice . . . 260
Streptomicina (260). Neomicina și Paromomicina (262)
Kanamicine (263). Gentamicina (264)
Alte antibiotice glucozidice (265)
6.2.3. Tetracicline . . . 265
Tetracicline naturale (266). Tetracicline de semisinteză (268)
6.2.4. Macrolide . . . 269
Eritromicina (270). Nistatina (271). Rifamicine (272)
Alte macrolide (274).
6.2.5. Griseofulvina . . . 274
6.2.6. Antibiotice polipeptidice . . . 275
6.2.7. Cloramfenicol . . . 276
6.2.8. Cicloserina . . . 279
6.2.9. Alte antibiotice . . . 281
6.3. Antimicotice . . . 281
6.3.1. Produse naturale . . . 281
6.3.2. Produse de sinteză . . . 281
6.4. Tuberculostatice . . . 286

Scanned with OKEN Scanner

6.4.1. Derivați piridinici și pirazinici 286
6.4.2. Antibiotice și Etambutol 290
6.4.3. Acidul *p*-amino-salicilic 292
6.4.4. Leprostatice 293
6.5. Antimalarice 294
6.6. Antitricomoniazice 298
6.7. Antihelmintice 299
6.8. Alte chimioterapice 302
6.9. Antivirotice 305
6.10. Citostatice 309
6.10.1. Agenți de alchilare 310
6.10.2. Antimetaboliți 315
6.10.3. Antibiotice 318
6.10.4. Alcaloizi 319
6.10.5. Hormoni 319
6.10.6. Alte citostatice 322
6.11. Antiseptice și desinfectante 322
6.11.1. Săruri cuaternare de amoniu 323
6.11.2. Coloranți antiseptici 323
6.11.3. Fenoli, halofenoli și derivații lor 325
6.11.4. Antiseptice nitrofuranice 331
6.11.5. Alte antiseptice 332

7. VITAMINE 334
7.1. Vitamine A 335
7.2. Vitamine D 339
7.3. Vitamine E 343
7.4. Vitamine K 346
7.5. Vitamine F 349
7.6. Complexul vitaminelor B 350
7.6.1. Tiamina 350
7.6.2. Riboflavina 355
7.6.3. Piridoxina 360
7.6.4. Vitamina PP 364
7.6.5. Acidul pantotenic 368
7.6.6. Acidul folic 372
7.6.7. Cianocobalamina 375
7.6.8. Biotina 378
7.6.9. Colina 379
7.6.10. Acidul *p*-amino-benzoic 380
7.6.11. Mezo-inozitolul 380
7.6.12. Acidul liponic 380
7.7. Acidul ascorbic 381

8. HORMONI 388
8.1. Hormoni tiroidieni 390
8.2. Hormoni corticoizi 394
8.3. Hormoni sexuali 409
8.3.1. Hormoni androgeni 410
8.3.2. Hormoni estrogeni 419
8.3.3. Hormoni progestageni 426

BIBLIOGRAFIE 432
INDEX 434

Scanned with OKEN Scanner

1.

MEDICAMENTELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Medicamentele narcotice, hipnotice, sedative, analgezice și anestezice locale sunt produse care au acțiune depresivă asupra sistemului nervos central (SNC), sistem format din creier și măduva spinării.

Sedativele liniștesc, hipnoticele produc somn, iar narcoticele duc la pierderea cunoștinței, suprimă sensibilitatea și posibilitățile de mișcare, adică produc o anestezie generală. Sedarea, hipnoza și narcoza sunt etapele succesive ale aceluiași proces de depresare a SNC. Nu se poate face o demarcație netă între aceste faze, de aceea fiecare medicament din aceste categorii, funcție de doză, are și acțiuni nespecifice: sedativele în doze mari induc somnul, hipnoticele în doze mici liniștesc, iar în doze mari produc anestezie generală, narcoticele au și acțiune analgezică (de eliminare a durerilor) etc.

1.1. ANESTEZICE GENERALE (NARCOTICE)

Anestezicele generale (narcoticele) produc în mod temporar și reversibil o pierdere a cunoștinței, a reflexelor, a sensibilității, a capacității motorii voluntare și involuntare.

Acțiunea depresantă a acestor produse nu trebuie să se răsfrângă asupra centrilor vitali pentru funcționarea organismului (centrul respirator și cardiac). Prin relaxarea musculaturii și abolirea sensibilității, anestezicele generale permit efectuarea intervențiilor chirurgicale de durată mai lungă sau mai scurtă, mai mult sau mai puțin profunde.

După modul de aplicare, narcoticele sunt: „de inhalație" (gaze sau lichide ușor volatile care se administrează pe cale respiratorie și a căror acțiune încetează scurt timp după întreruperea administrării) și „fixe" (se administrează prin injecție intravenoasă sau pe cale rectală, iar timpul de acțiune este determinat de doza administrată și este de ordinul orelor).

1.1.1. NARCOTICE DE INHALAȚIE

Cele mai folosite sunt narcoticele de inhalație. Acestea trebuie să îndeplinească o serie de condiții în afara generării analgeziei și relaxării musculare. Un narcotic ideal trebuie să aibă o acțiune rapidă, fără tul-

Scanned with OKEN Scanner

burări în faza de prenarcoză, să nu fie iritant pentru mucoase, neinflamabil, să nu dea cu aerul sau oxigenul amestecuri explozive, stabil la lumină, căldură și agenți chimici, netoxic pentru creier, ficat, rinichi, să nu producă hipotensiune, să fie activ, să fie inert față de organism, revenirea să fie rapidă și fără efecte secundare, eventual producerea sa să fie economică. Bineînțeles că nu există un narcotic ideal, dar produsele folosite astăzi tind spre aceste proprietăți.

Din aparatul respirator, la nivelul plămânilor, narcoticul trece în sânge, care îl transportă în întreg organismul fixându-se pe fiecare organ. Irigarea intensă a creierului face însă ca în substanța cerebrală să se atingă cel mai repede concentrația necesară pentru blocarea transmiterii influxurilor nervoase, producându-se anestezia generală.

S-a constatat că narcoticele se acumulează, preferențial, în substratul lipidic, constituent cu pondere majoră al celulelor nervoase (neuronilor). Teoriile asupra mecanismului de acțiune al narcoticelor sunt diverse accentuând asupra aspectelor fizice, biofizice, chimice sau biochimice. De remarcat că există un paralelism între caracteristicile hidrofobe ale majorității narcoticelor și intensitatea acțiunii lor. Aprecierea cantitativă se face prin determinarea coeficienților de repartiție în sistemul ulei de măsline/apă, octanol/apă sau heptan/apă, acești coeficienți de repartiție utilizându-se în corelarea structurii cu proprietățile fiziologice, corelare valabilă și pentru multe alte clase de medicamente. Astfel, acest coeficient este de 3,2 pentru eterul etilic (un narcotic slab), 100 pentru cloroform (narcotic puternic) și 330 pentru Halotan (narcotic foarte puternic).

Se pare că narcoticele se dizolvă în lipidele din neuroni dereglând transmisia influxului nervos prin modificarea unor activități enzimatice, rearanjarea unor lipo-proteine, modificarea tensiunii superficiale a conținutului celular, modificarea permeabilității și potențialului electric de membrană etc. Indiferent de modul de acțiune este certă întreruperea influxului nervos la nivelul SNC prin reducerea capacității de transmisie a acestuia în sinapse (legăturile între dentritele neuronice).

Narcoticele de inhalație utilizate astăzi se împart, după structură, în trei clase de produse: hidrocarburi, halogeno-derivați și eteri.

1.1.1.1. Protoxid de azot*

Protoxidul de azot* (1, N_2O, gaz ilariant) de natură anorganică constituie o excepție. Deși are activitatea mai slabă decât a majorității narcoticelor (doar 15% din cea a eterului etilic) se folosește încă mult, deoarece are o mare siguranță de aplicare și o serie de proprietăți ce îl apropie de narcoticul ideal: nu reacționează în organism, e puțin solubil în sânge și eliminarea este rapidă după încetarea administrării, nu este iritant sau toxic, are miros agreabil, cu oxigenul formează amestecuri neexplozive, revenirea se face fără efecte secundare. Acțiunea slabă face să se folosească în concentrație de 80% în amestecul de inhalat (20% oxigen) și mai rar singur.

Se prepară prin descompunerea termică lentă la 280°C a azotatului de amoniu în prezență de piatră ponce, apoi spălarea gazului, lichefierea și ambalarea în butelii de oțel la 30 at.

$$NH_4NO_3 \longrightarrow N_2O + 2H_2O \quad (1)$$

Scanned with OKEN Scanner

1.1.1.2. Hidrocarburi

Hidrocarburile au proprietăți narcotice superioare protoxidului de azot. Dintre acestea, etena și acetilena s-au aplicat practic. Din păcate sunt necesare precauții în manipularea amestecurilor explozive aer-hidrocarbură și administrare prin aparate mai complicate, cu circuit închis al gazului. Astăzi acestea prezintă doar interes istoric.

De o întrebuințare mai îndelungată s-a bucurat ciclopropanul. Acesta este un gaz care se administrează în concentrații de 15—20% în amestec cu oxigenul; amestecul este inflamabil și exploziv și necesită aparate cu circuit închis. În concentrație de 3—5% vol are doar acțiune analgezică. Ciclopropanul este cel mai puternic narcotic gazos, este lipsit de toxicitate, relaxarea musculară este bună, inducția și trezirea sunt rapide și fără efecte secundare. S-a preparat prin reacția Würtz a *1,3*-dihalopropanilor cu zinc sau sodiu.

În general, hidrocarburile alifatice inferioare cu mai puțin de patru atomi de carbon au proprietăți anestezice, proprietăți intensificate de nesaturarea moleculei. Astfel activitatea crește în seria:

$$CH_3—CH_3 < CH_2=CH_2 < CH\equiv CH$$

Hidrocarburile alifatice cu mai mult de patru atomi de carbon și cele aromatice (mai puțin volatile) se elimină mai greu din organism și au toxicitate prea mare pentru a putea fi folosite drept anestezice generale.

1.1.1.3. Halogenoderivați

Halogenoderivații care s-au folosit în timp drept anestezice generale sunt: cloroformul, triclor-etena, Halotanul, Criofluoranul și clorura de etil*. Prin introducerea atomilor de clor în molecula de metan acțiunea narcotică crește, cea mai puternică fiind tetraclorura de carbon, care însă este prea toxică.

Cloroformul* (2) are proprietăți anestezice foarte bune, inducție scurtă, relaxare bună, dar concentrația plasmatică la care acționează drept narcotic fiind prea apropiată de cea toxică, dă unele efecte secundare nedorite (greață, vomă, aritmie). Nu este inflamabil, nu dă cu aerul amestecuri explozive și se administrează în concentrații de 1—2% în aerul inspirat. Este foarte liposolubil și hepato-toxic, nu se poate administra timp mai îndelungat de 30 minute. Din această cauză majoritatea anesteziștilor evită cloroformul.

Produsul rezultat la clorurarea industrială a metanului nu se utilizează ca narcotic chiar dacă se rectifică îngrijit, din cauza urmelor de tetraclorură de carbon. **Cloroform „pro narcosi"*** se prepară printr-o reacție haloformă. Etanolul, acetaldehida sau acetona clorurate cu clor gazos în mediu alcalin apos sau tratate cu clorură de var ori hipoclorit de sodiu trec prin etapa de cloral sau triclor-acetonă și hidrolizează la cloroform într-o singură etapă preparativă. Practic se folosește etanolul și o soluție 10% hipoclorit de calciu (barbotarea clorului în lapte de var la temperatură scăzută) la temperatura de 40°C. Distilă un amestec de cloroform, apă și alcool, decantează din condens cloroformul brut, care

Scanned with OKEN Scanner

se purifică prin spălări succesive cu acid sulfuric, formol, leșie și apă, apoi distilare.

$$CH_3—CH_2OH \xrightarrow{[O]} CH_3—CHO \xrightarrow{Cl_2} CCl_3—CHO \xrightarrow{HOH/HO^-} CHCl_3+HCOOH$$

$$CH_3—CO—CH_3 \xrightarrow{Cl_2} CCl_3—CO—CH_3 \xrightarrow{HOH/HO^-} CHCl_3+CH_3—COOH \quad (2)$$

Se păstrează la întuneric, în sticle închise la culoare, umplute complet. În contact cu aerul și lumina se oxidează la fosgen, un gaz foarte toxic folosit chiar și ca gaz de luptă. Pentru preîntâmpinarea formării accidentale a acestuia, în cloroformul „pro narcosi" se adaugă 1% etanol, care reacționează foarte repede cu fosgenul format și-l transformă în carbonat de etil, produs netoxic și puțin volatil:

$$CHCl_3+{}^1/_2O_2 \longrightarrow COCl_2+HCl$$

$$COCl_2+2EtOH \longrightarrow Et_2CO_3+2HCl$$

Clorura de etil *(Kelen*)* este un anestezic puternic și rapid, un gaz livrat în stare lichidă în fiole de sticlă sub presiune. Are gust arzător, este inflamabilă și se întrebuințează rar în anestezia generală ca atare, preferându-se amestecul clorură de etil/Criofluoran 1/3 *(Fluro-etil)*. Domeniul major de aplicație este anestezia locală superficială, când acționează prin criogenie. La proiectarea unui jet subțire de clorură de etil asupra dermei sau mucoaselor, prin evaporare pe seama căldurii țesuturilor, se produce o răcire a acestora până la insensibilizare, permițând efectuarea unor intervenții de mică chirurgie.

Se obține prin acțiunea acidului clorhidric gazos asupra etanolului la 150°C, în coloană emailată sau de sticlă, cu umplutură ceramică, în prezența clorurii de zinc sau aluminiu (preferabil $ZnCl_2$ 75%). Condensează la răcire cu solă și se ambalează în fiole de sticlă prevăzute cu un tub subțire, la deschiderea căruia țâșnește pe țesutul de refrigerat.

Astăzi cel mai folosit narcotic volatil este **Halotanul** (3, *Narcotan, Fluotan*). Produce o narcoză rapidă, fără efecte secundare, nu este iritant, inflamabil sau exploziv (amestecul vaporilor cu aerul în proporția 0,5—50% vol.). Prezintă un înalt grad de maniabilitate, se utilizează în toate tipurile de intervenții chirurgicale, iar trezirea este rapidă. Din punct de vedere chimic este *2*-brom-*2*-clor-*1,1,1*-trifluor-etan. Cumulul de atomi de halogen face ca proprietățile de anestezic general să fie deosebit de bune (coeficient de repartiție 330), prezența atomilor de fluor conferind volatilitate, iar cei de brom și clor lipo-solubilitate. Este un solvent bun pentru cauciucul și masele plastice din care se fac conexiunile aparatelor destinate anesteziei.

Se obține uzual pe baza unor compuși din tehnologia freonilor industriali. La bromurarea homolitică a clorurii de *2,2,2*-trifluor-etil cu brom la 450—475°C pe umplutură inertă, rezultă un amestec de produse ne-, mono- și di-bromurate, care după neutralizarea HBr rezidual se fracționează prin distilare și se rectifică.

$$CF_3CH_2Cl \xrightarrow[-HBr]{Br_2} CF_3CHClBr+CF_3CClBr_2 \quad (3)$$

Altă materie primă este Freon 113 (*1,1,2*-triclor-*1,2,2*-trifluor-etan) tehnic. Reducerea acestuia cu zinc pulbere, în mediu alcoolic, în prezența

Scanned with OKEN Scanner

cantităților catalitice de săruri de zinc solubile, drept electroliți, dă naștere la un curent de mono-clor-perfluor-etenă gazoasă care se absoarbe lent într-o soluție de brom, când are loc o adiție la temperatura camerei sub acțiunea fotochimică a luminii naturale. În prezența unui acid Lewis (de exemplu, clorura de aluminiu) are loc o rearanjare a atomilor în moleculă cu formarea *2,2*-dibrom-*2*-clor-*1,1,1*-trifluor-etanului. Reducerea acestuia cu o soluție sulfitică conduce la halotanul tehnic, care printr-o serie de rectificări îngrijite ajunge la 99,5%, când este corespunzător scopurilor medicinale. Randamentul total este de 30%. Se stabilizează cu 0,01% timol pentru conservare îndelungată.

$$ClCF_2—CFCl_2 \xrightarrow[-ZnCl_2]{Zn} CF_2=CFCl \xrightarrow[h\nu]{Br_2} CF_2Br—CFClBr \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[20°C]{AlCl_3} CF_3—CClBr_2 \xrightarrow[NaOH]{Na_2SO_3} CF_3—CHClBr \qquad (3)$$

Criofluoranul (*Fluoretil* este *1,2*-diclor-*1,1,2,2*-tetrafluor-etan.

1.1.1.4. Eteri alifatici

Eterii alifatici sunt reprezentați prin eterul etilic și eterii halogenați. Cel mai simplu și mai folosit până în ultimii ani este **eterul etilic „pro narcosi"*** (4) care se administrează foarte comod în anestezie: pe masca de tifon prin care respiră pacientul se picură lent eterul. Alte efecte ale eterului sunt cele analgezice, analeptice și antispastice, găsindu-și alte întrebuințări în degresarea pielii, ca antiseptic pentru plăgi superficiale etc. Este un narcotic mai slab decât cloroformul, dar și mult mai puțin toxic (nu afectează ficatul și rinichii). Este puțin iritant pentru mucoase, inducția este neplăcută și apar unele efecte secundare la trezire. Relaxarea produsă este foarte bună și nu deprimă funcțiile vitale. Concentrația narcotică este de 3—10% vol. în aerul inspirat.

Eterul industrial obținut prin deshidratarea heterolitică a etanolului la 200—300°C, în prezența catalizatorului de alumină, conține ca impurități mici cantități de aldehidă acetică, etenă și peroxizi, cu acțiune iritantă asupra mucoaselor, conținut ce-l face impropriu utilizării ca narcotic chiar după purificări suplimentare. Eterul „pro narcosi" se fabrică prin deshidratarea cu acid sulfuric a etanolului la 125—140°C, de unde și denumirea de „eter sulfuric". Din masa de reacție se antrenează un amestec de alcool, eter și apă, care se neutralizează cu soluție de hidroxid de sodiu, se distilă și se rectifică pentru obținerea eterului „medicinal". Prin alte 20 de operații de purificare și rectificare rezultă eterul „pro narcosi". Acesta are o puritate de excepție cerând și o manipulare atentă. Pericolul de formare a peroxizilor explozivi și iritanți, la lumină, cu aerul atmosferic, face ca eterul să se păstreze la întuneric și răcoare, în flacoane de sticlă brună, bine închise și să se condiționeze cu 0,01% difenil-amină drept antioxidant.

$$2EtOH \xrightarrow{H_2SO_4} Et—O—Et + H_2O$$

$$Et—O—Et \xrightarrow{O_2} CH_3—CH_2—O—\underset{\displaystyle O—OH}{\underset{|}{CH}}—CH_3$$

(4)

Cel mai utilizat narcotic eteric este **Metoxifluran*** **(5,** *Pentran*), care alături de Halotan sunt la ora actuală singurele narcotice admise în

anestezia generală în țări cu legislație de profil medical severă. Metoxifluoranul este *2,2*-diclor-*1,1*-difluor-etil-metil-eter, fiind un narcotic puternic, neiritant, stabil, neinflamabil, neexploziv în amestec cu aerul decât peste 4% și temperatură peste 23°C, netoxic și volatil. Este cel mai puternic narcotic volatil și se utilizează în anestezia generală în proporție de 0,2—0,8% în aerul inspirat. Se dizolvă în sânge și se elimină mai lent. Faptul că nu deprimă contracțiile uterine face să fie folosit pe scară largă drept anestezic la nașteri.

Se obține prin adiția metanolului, în cataliza bazică a metoxidului de sodiu, la difluor-diclor-etena corespunzătoare. Din cauza reactivității scăzute a alchenei, reacția are loc lent, la temperatura ambiantă, timp îndelungat în soluție metanolică de metoxid. După distrugerea cu apă a metoxidului are loc fracționarea la presiune atmosferică a amestecului, apoi rectificarea îngrijită a metoxifluranului. Alchena se obține printr-o succesiune de halogenări, dehidrohalogenări termice pornind de la un subprodus din tehnologia tricloretenei:

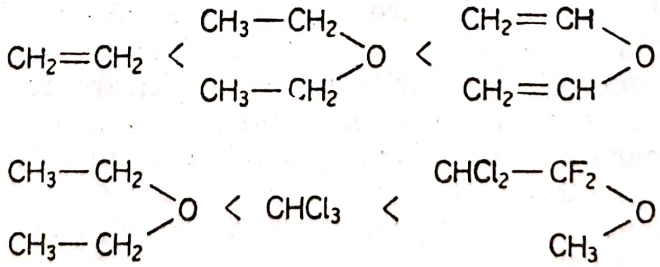
$$CHCl_2—CH_2Cl \xrightarrow[(HgF_2)]{SbF_5} CHF_2—CH_2Cl \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} CClF_2—CHCl_2 \xrightarrow[-HCl]{\Delta}$$

$$CF_2{=}CCl_2 \xrightarrow[MeONa]{MeOH} MeO—CF_2—CHCl_2 \qquad (5)$$

Proprietăți similare, dar acțiune ceva mai slabă are **Enfluranul** (*Etran*, *2*-clor-*1,1,2*-trifluor-etil-difluormetil-eter) și **Isofluranul** (*Foren*, *1*-clor-*2,2,2*-trifluor-etil-difluormetil-eter) mai puțin performante (prenarcoză agitată și chiar convulsii).

$$ClCHF—CF_2—O—CHF_2 \qquad F_3C—CHCl—O—CHF_2$$

Trecând în revistă structurile principalelor narcotice volatile se constată că proprietățile narcotice sunt corelate cu prezența pe structura hidrocarburii a nesaturării și introducerea unei punți eterice sau a atomilor de halogen. Cumulul acestor funcții conduce la activitate anestezică sporită. Stabilitatea chimică și termică, absența reacțiilor cu diversele sisteme enzimatice ale organismului și volatilitatea fluorderivaților face ca produsele polifluorurate să fie mult mai utilizate, mai ales produsele asimetrice cu activitate superioară celor simetrice. Astfel activitatea narcotică crește în seriile:



1.1.2. NARCOTICE INTRAVENOASE

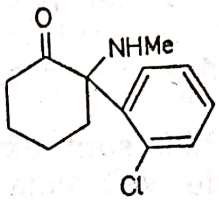
Anestezie generală se poate face și cu narcotice „fixe", administrate mai ales pe cale i.v., când concentrația în sânge atinge rapid un nivel ridicat, narcoza se instalează în câteva minute și durează câteva ore.

Scanned with OKEN Scanner

Acest tip de anestezie generală prezintă dezavantajul că eliminarea narcoticului prin excreție și metabolizare este lentă și trezirea nu este posibilă decât după sfârșirea timpului prestabilit de doza administrată.

Multe produse au structură barbiturică (**Metohexital**) și tiobarbiturică (**Tiopental, Tiamilal**) și se vor trece în revistă la capitolul următor. Cele nebarbiturice, cu structură steroidă (**Hidroxidiona**), derivați fenilacetici și fenoxiacetici *(Epontol* Estil)*, acidul γ-hidroxibutiric (Gamma-OH) și tribrom-etanolul s-au folosit în preanestezie împreună cu narcoticele de inhalație, dar astăzi au ieșit din actualitate. Alte produse cu proprietăți intens analgezice (ex. **Alfentanil**) se vor studia la analgezicele de sinteză.

Un produs care s-a impus rapid, în numai câțiva ani, este **Ketamin** (6, *Ketalar*, *Ketanest*) cu aplicații mai ales pentru urgențe și tratamente ambulatorii. Este clorhidratul de *d,l-2-o*-clorfenil-2-metilamino-ciclohexanonă (6). Are o acțiune rapidă, narcoza durează circa 20 minute și la aproximativ 17% dintre pacienți produce o stare de euforie, halucinații și chiar delir. Având caracter bazic, este incompatibil cu barbituricele, ce au caracter acid, dar compatibil cu narcotice volatile slabe, ca protoxidul de azot.



(6)

1.2. HIPNOTICE – SEDATIVE

Somnul este un fenomen fiziologic caracterizat de o inhibiție a funcțiilor cerebrale (inclusiv cunoștința) și o încetinire a celor vegetative. Somnul este vital pentru om și animale și servește refacerii potențialului energetic al organismului în general și al neuronilor SNC în special. O perioadă de somn redusă duce rapid la scăderea capacității de efort fizic și intelectual al organismului și la epuizare.

Hipnoticele sunt medicamente care în anumite doze induc somnul, atunci când nu apare pe cale naturală. Cauzele insomniilor sunt diverse: tensiune nervoasă, zgomote, boală, bătrânețe etc. Dacă după eliminarea cauzelor cunoscute ale insomniei aceasta nu dispare, se administrează hipnotice. Utilizarea lor abuzivă este una din tarele contemporaneității. Pe un fond excitat de diversele elemente de stress se induce un somn profund produs de hipnotice fără a lăsa organismului timpul necesar pentru depresare naturală. Rezultatul este o labilizare continuă a SNC cu consecințele sale. Administrarea corectă a unui hipnotic bun conduce rapid la un somn de 6—8 ore, fără urmări neplăcute (somnolență, oboseală) la trezire.

În doze mici hipnoticele devin sedative, în doze mari devin narcotice, iar în doze foarte mari conduc la inhibarea funcțiilor vitale ale organismului și la sfârșit letal. Deoarece nu există nici o delimitare a celor două funcții hipnoză-sedare s-a formulat o singură categorie de hipnotice-sedative.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere structural compușii utilizați astăzi sunt bromuri anorganice, tincturi și extracte naturale, alcooli, aldehide, amide, ureide, uretani, de asemenea derivați benzodiazepinici și chinazolinici.

Primele produse, folosite încă din antichitate, au fost opiul și alcoolul, în secolul XIX a început folosirea bromurilor anorganice, dar numai barbituricele (1903) reprezintă un progres adevărat. Acestea din urmă alcătuiesc baza specialităților farmaceutice actuale în acest domeniu.

1.2.1. BROMURI ȘI PREPARATE VEGETALE

În insomnii, stări de excitație și nevroze se administrează un amestec de bromuri de sodiu, potasiu și amoniu *(Bromosedin*)* iar în migrene, tuse și hipertensiune, *bromura de calciu**. Aceste specialități sunt contraindicate persoanelor cu intoleranță la brom. Uneori se folosește *sulfatul de magneziu** administrat i.v., care în doze mari devine narcotic și poate produce accidente.

Bromura de calciu sau sodiu condiționată cu lactobionat *(Assagix)*, galactogluconat *(Calcibromat)*, lactat *(Galirene)*, gluconoglucoheptonat *(Neurocalcium)*, glutamat se folosește sub formă de sirop, drajeuri, capsule efervescente etc., în foarte multe preparate. Se asociază adesea cu sedativele de origine vegetală.

Sedativele de origine vegetală sunt extracte sicativate din una sau mai multe plante. Extractul de Valeriana Officinalis *(Extraveral*)*, extractul de Passiflora incarnata *(Pasiflorin, Pasinal*, Elusan)*, Crataegus *(Coronal)* și combinatele acestora *(Sedinstant*)* în zeci de preparate, produc obișnuință la folosire sistematică.

1.2.2. ALCOOLI

Acțiunea hipnotică în seria alcoolilor depinde esențial de structură și crește o dată cu:

— mărirea numărului atomilor de carbon din catenă până la C_6—C_8, fără a lua în considerare metanolul toxic; o catenă mai mare de C_8 conferă alcoolilor hepatotoxicitate;

— ramificarea catenei, alcoolii primari fiind depresanți mai slabi decât cei terțiari;

— nesaturarea catenei;

— prezența în catenă a atomilor de halogen.

Reprezentanții mai importanți sunt: etanolul, alcoolul amilic terțiar, triclorbutanolul, tribrometanolul, etinolii etc.

Etanolul are o binecunoscută și caracteristică acțiune cu faze de excitare, euforie, urmate de faza depresivă. Nu are valoare terapeutică modernă din cauza unor dezavantaje: efectul depresiv se realizează doar la doze mari, ce pot provoca paralizia centrului respirator, iar revenirea este lentă și neplăcută. Se absoarbe foarte repede prin tubul digestiv și se metabolizează constant (circa 12 ml/oră) în ficat la acetaldehidă, produs mult mai toxic decât el însuși. Aceasta însă trece rapid în acid acetic și dioxid de carbon. Etapa lentă este dehidrogenarea la acetaldehidă. Con-

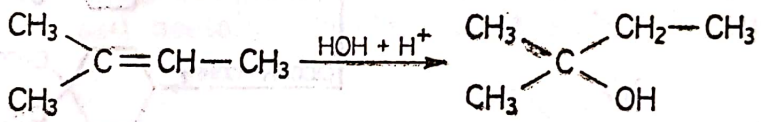
Scanned with OKEN Scanner

sumul constant și exagerat de alcool conduce la etilism (alcoolism), care se manifestă prin psihic labil, obișnuință și chiar dependență, inapetență, capacitate de efort scăzută, uneori manifestări antisociale. Nu se poate vorbi de o vindecare a alcoolismului cronic, deoarece actualul tratament implică mult voința pacientului. Curele de dezalcoolizare încearcă rezolvarea acestei probleme de mare importanță socială. Se utilizează *Antalcool** (tetraetil-tiuram-disulfură), care inhibă reacția de oxidare a acetaldehidei, acumularea acesteia în organism ducând la „sindromul acetaldehidic" (palpitații, greață, vomă). Sindromul convinge pacientul să renunțe la alcool și se realizează un reflex condiționat. Din păcate reflexul format se pierde în timp și pacienții fără voință recidivează.

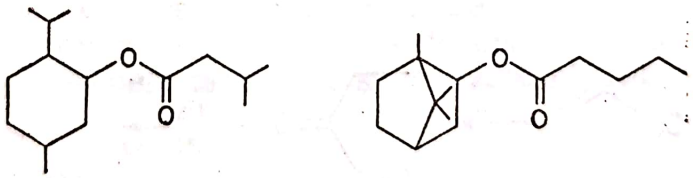
*Antalcool** (7) se obține la tratarea, în mediu alcalin, a dietilaminei cu sulfură de carbon în fază apoasă la 0°C, în rapoarte echimoleculare, când rezultă o soluție de dietilditiocarbamat de sodiu, care se oxidează la 0—10°C în mediu neutru cu hipoclorit, perhidrol, acid azotos sau clor dând tiuram-disulfura, cu randamente bune:

$$Et_2NH + CS_2 + NaOH \xrightarrow[HO^-]{0^\circ} Et_2N-CSSNa \xrightarrow{2\,[O]} (Et_2N-CS-S-)_2 \qquad (7)$$

Alcoolii saturați nesubstituiți au acțiune slabă și se folosesc puțin. „Hidratul de amilenă" (alcool amilic terțiar) se folosește doar ca solvent pentru tribrometanol, un hipnotic mai bun, cu care are o acțiune sinergetică. Rezultă la hidratarea 2-izo-pentenei în soluție sulfurică de 60%, apoi rectificarea produsului.



În asociație cu extractele vegetale se folosesc și alcoolii terpenici mentol și borneol. Sub forma esterilor cu acizii valerianici intră în numeroase preparate cu caracter moderat sedativ ca izovalerianat de mentil și valerianat de bornil:



Etinolii au o activitate mai intensă. Dintre aceștia metilpentinolul și ciclohexiletinolul sunt produsele cele mai simple. Metilpentinolul este un hipnotic rapid și de scurtă durată, care nu produce narcoză în doze mari și este ușor tolerat. Rezultă la etinilarea metil-etil-cetonei în amoniac lichid în prezență de sodiu, amidură sau acetilură de sodiu cu acetilenă, apoi eliminarea solventului și hidroliza alcoolatului.

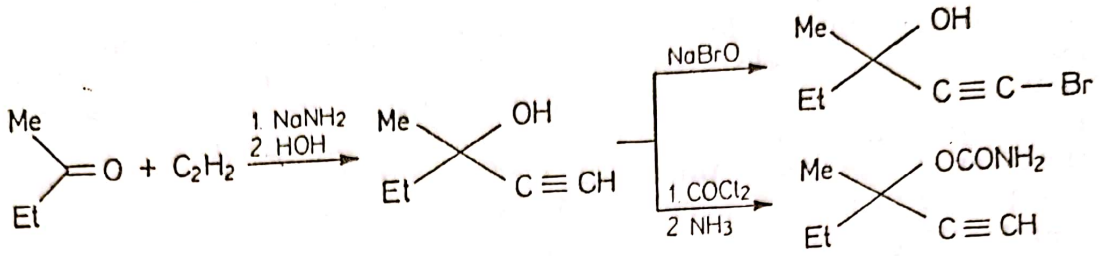
Pentru reducerea toxicității și eliminarea unor efecte secundare se transformă în uretan. În soluție de solvent organic aprotic, la temperatură de 0—10°C, tratat cu clorură de carbamil ($ClCONH_2$), cu un curent de acid izocianic gazos (HNCO), prin intermediul cloroformiatului obținut

646.566

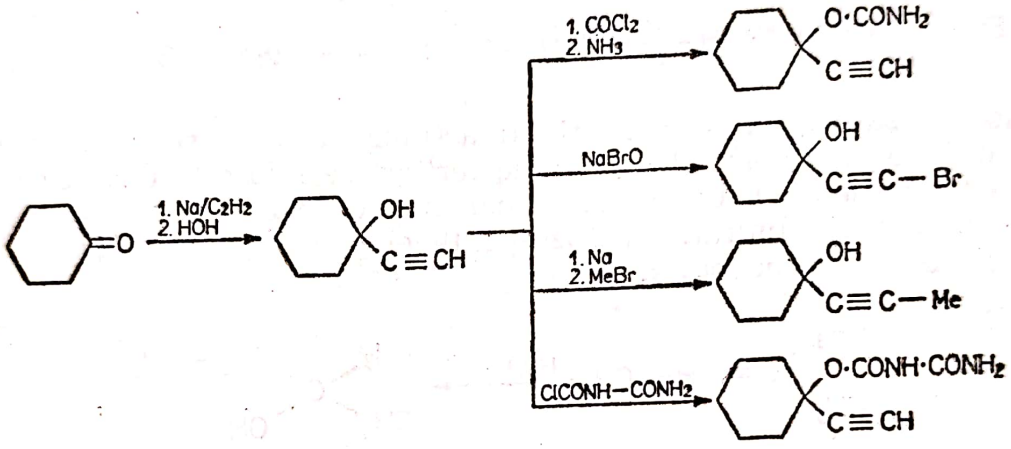
BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ „GH. ASACHI" IAȘI

Scanned with OKEN Scanner

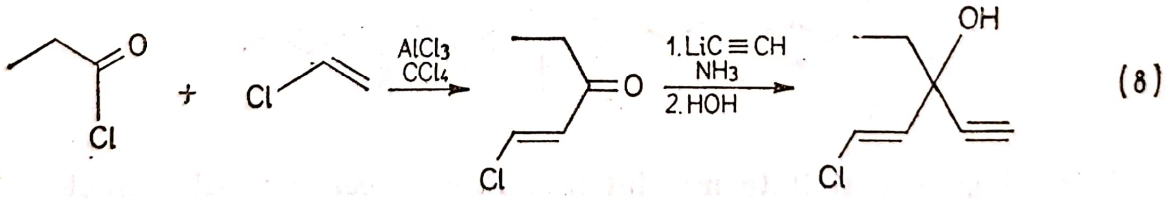
cu fosgen sau, uneori, chiar transesterificarea cu uretan rezultă carbamatul. Aciditatea protonului acetilenic permite o substituire ușoară la tratarea cu hipobromit, când rezultă un produs cu efect mai puternic prin cumul de funcții hipnotice.



Într-o manieră asemănătoare se procedează pentru obținerea derivaților de la ciclohexanonă. Dacă etinil-ciclohexanolul nu s-a impus ca produs comercial în schimb s-au valorificat uretanul, alofanatul, produsul bromurat și cel metilat.



Un remarcabil produs rămâne **Etclorvinol** *(8, Placidil)* cu un cumul de funcții hipnotice (alcool puternic nesaturat, halogenat și ramificat), rezultat pe aceeași cale a etinilării unei cetone nesaturate. Se resoarbe rapid, produce somn în 20—40 minute pentru 5 ore și se elimină complet în 24 de ore.



(8)

Toți acești etinoli rezultă printr-o reacție de tip F a v o r s k i, agentul activ fiind ionul de acetilură, care rezultă la reacția acetilenei cu sodiul, amidura etc. Aciditatea acetilenei este destul de mică, astfel că abia la 150°C are loc formarea monoacetilurii și la circa 200°C a diacetilurii de sodiu.

$$C_2H_2 + Na \longrightarrow HC\equiv\overset{-}{C}\overset{+}{N}a + \tfrac{1}{2}H_2$$

$$C_2H_2 + H_2 \longrightarrow C_2H_4$$

Scanned with OKEN Scanner

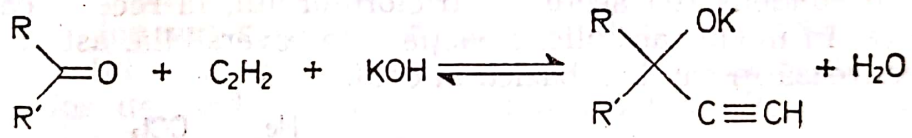
Hidrogenul volatil se elimină din sistem, nu însă fără a reduce o parte (circa 30%) din acetilenă la etenă, în dauna randamentului. Din această cauză se preferă sodiului o amidură sau un organomagnezian:

$$C_2H_2 + NaNH_2 \longrightarrow HC \equiv CNa + NH_3$$
$$C_2H_2 + RMgBr \longrightarrow HC \equiv CMgBr + RH$$

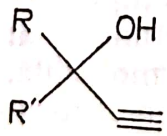
Inițial se obținea soluția de acetilură monosodică prin introducerea acetilenei într-o soluție de sodiu în amoniac lichid anhidru. Mai avantajoasă este prepararea unei soluții de amidură din sodiu și amoniac anhidru în prezența cantităților catalitice de ioni ferici, apoi barbotarea acetilenei în soluția obținută rezultând soluție de acetilură de sodiu în amoniac sau, similar, acetilură de brom-magneziu în eter. Alți solvenți posibili sunt tetrahidrofuranul, dioxanul și acetalii.

Tehnologia obținerii acestor acetiluri necesită solvenți perfect anhidrificați, pentru evitarea pierderilor de acetiluri, care se descompun rapid cu apa, și pentru evitarea autoaprinderii eterilor ușor inflamabili, din cauza exotermicității reacțiilor energice ale sodiului, amidurii, acetilurilor și compușilor organomagnezieni cu apa. De altfel, cu acești solvenți se lucrează numai în condiții antiex. Dacă mai adăugăm pericolul de explozie al acetilenei și amestecurilor sale cu aerul, reiese clar gradul mare de periclitate al acestei tehnologii, care impune boxe separate, dispozitive de stingere eficiente, control riguros al parametrilor și aparaturii, executarea de șarje mici.

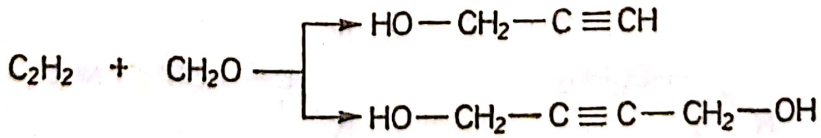
S-a încercat folosirea hidroxizilor alcalini puternici în locul sodiului, amidurii și a compușilor organomagnezieni. Apa rezultată din reacție este legată de un mare exces de hidroxid de sodiu, iar alcoolatul trece în soluție eterică sau acetalică (acetalii sunt stabili la mediu alcalin):



Excesul mare de hidroxid favorizează însă și formarea de butindiolat potasic. Turnarea masei de reacție în apă, separarea celor două straturi și evaporarea la temperatură și presiune scăzută a solventului organic din stratul superior conduce la un amestec de etinol, butindiol și compus carbonilic. După eliminarea cu o soluție de bisulfit a derivatului carbonilic, amestecul de alcooli se distilă și se rectifică sub vid pe coloană.



Cu catalizatori mai slabi reacția decurge în condiții mai energice: acetilena reacționează cu o soluție de formaldehidă la 5 at și 100°C în prezența acetilurii de cupru drept catalizator când rezultă, funcție de raportele molare, alcool propargilic și butindiol:



1.2.3. DERIVAȚI CARBONILICI ȘI ALCOOLI HALOGENAȚI

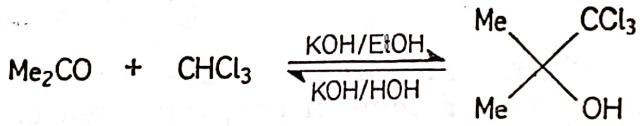
Din seria derivaților carbonilici, compușii mai simpli au caracter hipnotic, dar și o serie de dezavantaje. Acetaldehida comercializată sub forma trimerului (para-acetaldehidă) este eficientă și lipsită de toxicitate, dar are un miros persistent neplăcut, fapt ce a eliminat-o de pe piață. Acetofenona (Hipnona) și cetonele superioare s-au dovedit toxice deși au o activitate hipnotică apreciabilă.

De o largă aplicabilitate se bucură *cloralhidratul,* sedativ excelent și hipnotic foarte bun, ce se administrează rectal sau oral *(Noctec, Aquachloral).* Se folosește în insomnii simple și produce un somn asemănător celui fiziologic. Mirosul înțepător face să fie utilizat în capsule sau siropuri și are un ușor caracter iritant asupra mucoaselor gastrice datorită unor mici cantități de acid tricloracetic conținute. In vivo se reduce și acționează ca tricloretanol. Eliminarea mirosului și deranjamentelor gastrice se realizează prin folosirea esterului fosforic al tricloretanolului, care s-a comercializat ca sirop *(Hipnogal*)* și se prescria copiilor. Acesta hidrolizează lent în organism la același tricloretanol:

$$Cl_3C—CH_2—O—PO_3Na_2 \xrightarrow{HOH} Cl_3C—CH_2—OH \longleftarrow Cl_3C—CHO \cdot H_2O$$

Organismul nu posedă echipamentul enzimatic necesar reducerii bromalului ($CBr_3—CHO$), de aceea acesta este folosit drept hipnotic doar după reducerea la alcool.

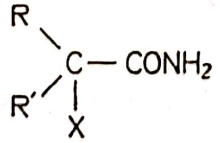
Un cumul de funcții „hipnofore" se realizează în structura unui alcool terțiar polihalogenat. **Clorbutanolul** *(Cloreton)* este util atât în insomnii drept hipnotic cât și ca antivomitiv, antiseptic și anestezic local în stomatologie și dermatologie. Intră în compoziția multor specialități farmaceutice utilizate ca hipnotice, narcotice, antispastice, antiseptice. Rezultă prin condensarea acetonei cu cloroformul, la rece și cataliză puternic bazică, în mediu alcoolic. Reacția este reversibilă, astfel încât produsul hidrolizează în cataliză bazică la cald.

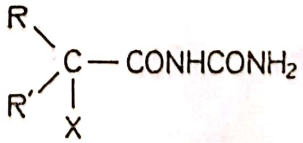


1.2.4. AMIDE, UREIDE, URETANI

Funcția amidică apare în câteva clase de compuși cu acțiune hipnotică: amide, ureide și uretani, efectul sedativ hipnotic al acestora depinzând de restul funcțiilor „hipnofore" grefate pe moleculă.

Acetamida este inactivă și puțin toxică deoarece în organism este hidrolizată rapid, iar produsele de hidroliză sunt lipsite de toxicitate. Introducerea unor radicali ramificați și halogenați, cu catena de 6—8 atomi de carbon (un număr mai mare de carboni în catenă conferă toxicitate) conduce la produse folosite sub diverse denumiri comerciale *(Valyl, Neuronal, Neodorm),* dar al cărui loc a fost luat de barbiturice.



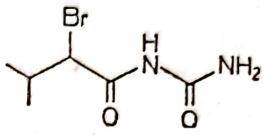
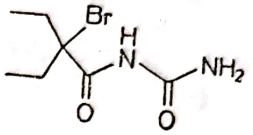
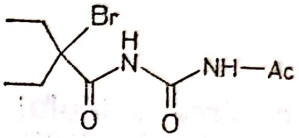


Scanned with OKEN Scanner

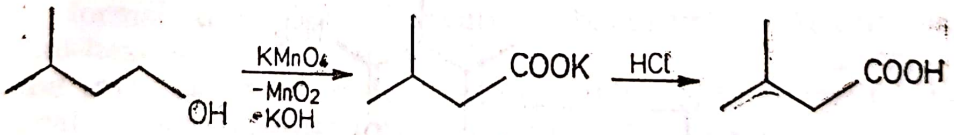
Ureidele unor acizi alifatici ramificați au dovedit o remarcabilă acțiune hipnotică și sunt folosite și astăzi. Câteva produse sunt date în tabelul 1.1.

TABELUL 1.1.

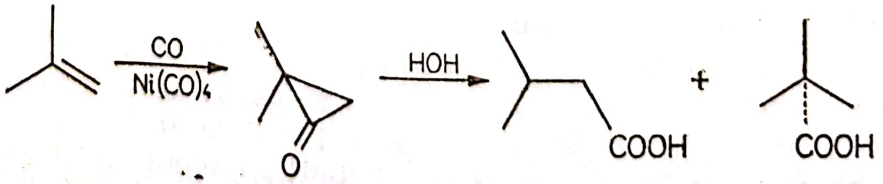
Ureide aciclice cu caracter hipnotic

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Bromisoval	Bromoval*	
Carbromal	Betadorm	
Acecarbromal	Afrodor	

Calea de sinteză este comună și constă în obținerea acidului, a clorurii sau bromurii sale și reacția cu amoniac sau uree. Acidul izovalerianic necesar pentru *Bromoval** și *Valyl* se obține prin oxidarea blândă, în mediu apos, a alcoolului izoamilic de fermentație, rezultat la rectificarea uleiului de fusel (coadă la distilarea alcoolului de fermentație). Oxidarea are loc sub răcire, la maximum 20°C cu permanganat. La acidularea filtratului de la separarea dioxidului de mangan se separă un strat superior de acid izovalerianic, puțin solubil în apă, care apoi se rectifică.

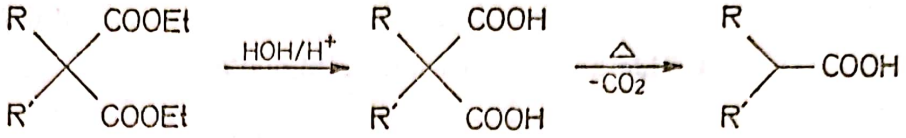


Din păcate, obținerea la calitate farmaceutică a alcoolilor amilici aflați în fusel este laborioasă, iar oxidarea lor mare consumatoare de permanganat. Se preferă varianta oxosintezei, când alături de 40% acid izovalerianic rezultă și 60% acid pivalic. Acesta din urmă este mult folosit în esterificarea unor alcooli fiziologic activi cu structură steroidă. Din izobutenă în condițiile sintezei oxo, cu oxid de carbon și vapori de apă rezultă cei doi acizi, din care cel izovalerianic cu randament final de 35% după purificări:

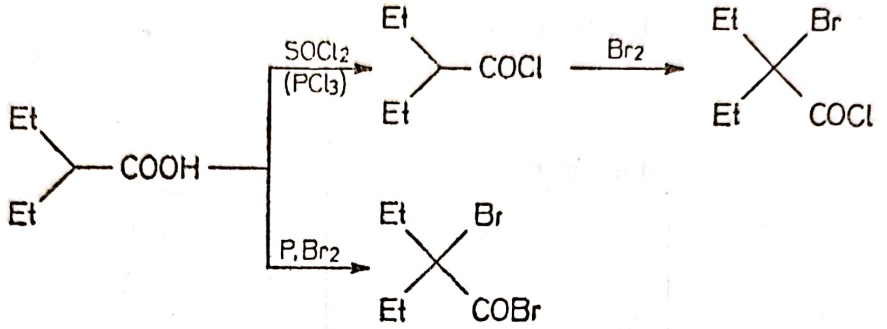


Scanned with OKEN Scanner

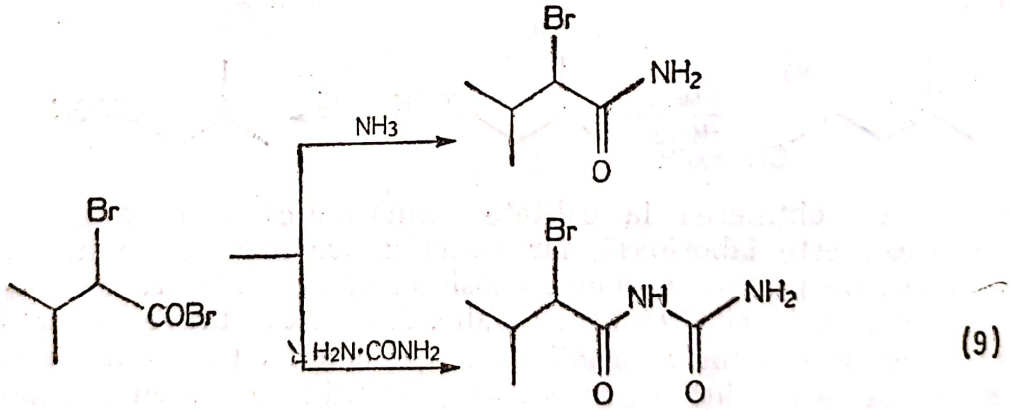
Alți acizi conținând un carbon terțiar se obțin la decarboxilarea acidului malonic disubstituit, prin etapele de hidroliză acidă a esterului malonic și decarboxilare la cald:



Transformarea în halogenură acidă are loc prin două metode, alegerea uneia sau alteia fiind funcție de accesibilitatea materiilor prime:



Încălzirea acidului la 100°C timp de 12 ore cu PCl_3 sau câteva ore cu $SOCl_2$ la 50°C, conduce la clorura acidă, care se bromurează cu brom lichid la 20°C în poziția vecină grupei carbonilice. Reacția cu brom lichid în prezența fosforului roșu drept catalizator la 20—80°C (de fapt cu PBr_3 — reacția Hell-Volhard-Zelinski) conduce la halogenura acidă α-brom-substituită, dar cu un consum cel puțin dublu de brom. Deși mai simplă, această metodă este evitată din motive economice în favoarea celei în două etape. Reacția clorurii sau bromurii acide cu amoniac sau uree are loc la 20—60°C cu randamente bune, hidracidul este legat de excesul de componentă bazică, iar sarea formată eliminată prin spălare cu apă.



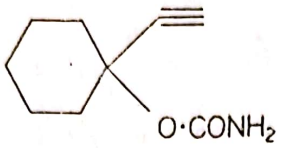
(9)

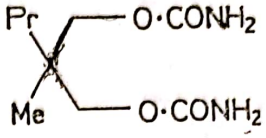
*Bromoval** (9) este un sedativ bun sau hipnotic slab și se administrează în cazurile de surmenaj și indispoziție, după excesele de tutun, cafea, alcool și chiar în epilepsie.

Aceeași funcție amidică o regăsim în uretani. Etil-uretanul, $H_2NCOOEt$, carbamatul de etil, este un hipnotic slab și puțin toxic (recomandat în pediatrie) bacteriostatic și citostatic, dar produce unele iritații locale. Utilizarea de radicali ramificați și halogenați în locul celui etilic a dus

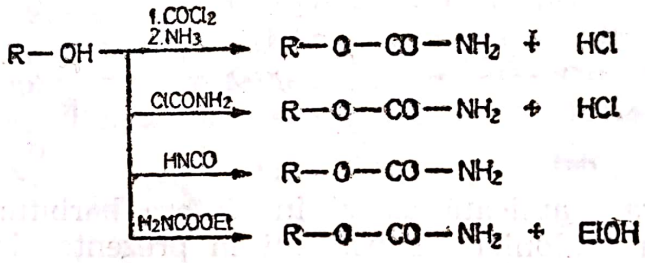
Scanned with OKEN Scanner

la o serie de produse mai mult sau mai puțin active, care însă nu au rezistat în timp asaltului barbituricelor. O nouă dezvoltare a acestor produse apare la carbamoilarea unor grupe OH alcoolice din etinoli și dioli dând produse de tipul *Ethymat* și **Meprobamat** *(Tranquilan, Procalmadiol)*:



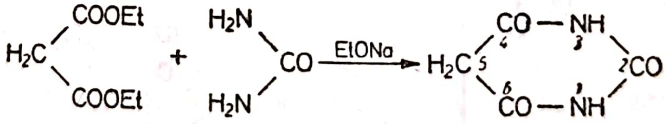


Introducerea funcției carbamil se face uzual prin intermediul cloroformiatului corespunzător, care rezultă la tratarea cu fosgen în exces a alcoolului în solvent organic la temperatură scăzută. Cloroformiatul reacționează rapid la 20°C cu o soluție amoniacală. O altă metodă constă în tratarea alcoolului cu clorură de carbamil (obținută la 300°C din fosgen și amoniac) produs foarte reactiv și instabil. Altă posibilitate este folosirea acidului izocianic rezultat la piroliza acidului cianuric sau din cianat de potasiu și HCl. În unele cazuri se aplică transesterificarea cu uretan.



1.2.5. DERIVAȚI BARBITURICI ȘI ÎNRUDIȚI

Cele mai multe medicamente hipnotice-sedative folosite în terapia stărilor de excitație, tensiune, hipersensibilitate, insomnii etc., fac parte cel puțin formal din clasa derivaților barbiturici. Acidul barbituric (*2,4,6*-trioxo-hexahidropirimidina) este ureida ciclică a acidului malonic și se obține prin reacția esterului malonic cu uree, în prezența etoxidului de sodiu, cale adoptată pentru majoritatea barbituricelor.

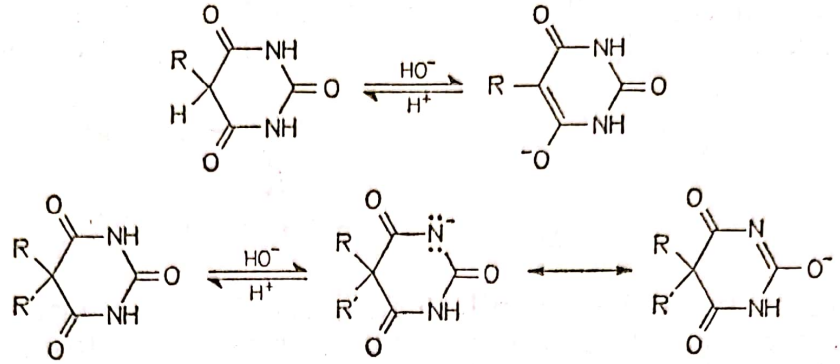


Ciclul pirimidinic este comun multor produse cu proprietăți fiziologice din categoria vitaminelor, purinelor, acizilor nucleici. Acidul barbituric ca atare nu are proprietăți hipnotico-sedative, dar C^5-disubstituirea, N-monometilarea și C^2-tionarea conduce la produsele folosite practic astăzi.

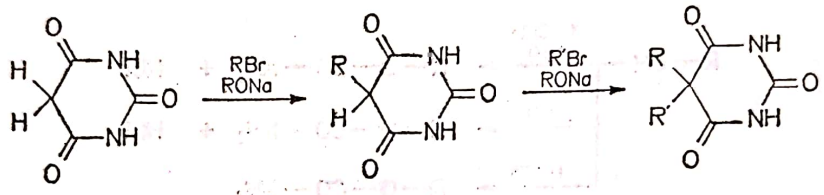
Acidul barbituric ($K=10{,}5\cdot10^{-5}$) este ușor solubil în apă caldă și se dovedește a fi de 5—6 ori mai puternic decât acidul acetic, de asemenea derivații C^5-monosubstituiți, spre deosebire de produsele C^5-disubstituite care sunt acizi mult mai slabi ($K=10^{-8}$) indicând o protonare doar a hidrogenului amidic în locul unuia enolic. Insolubilitatea în apă rezultată

Scanned with OKEN Scanner

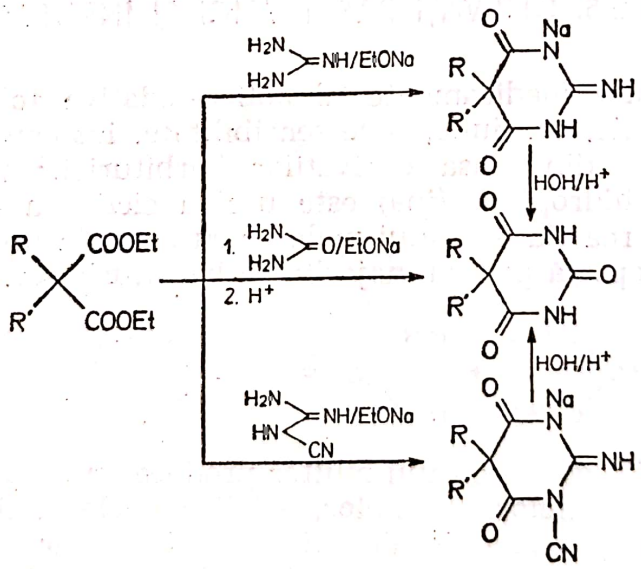
de aici face ca produsele comerciale să fie sărurile de sodiu, ușor solubile și de resorbit, ale derivaților barbiturici:



Reactivitatea metilenului barbituric este similară celei din esterul malonic permițând C^5-alchilarea în prezența alcoxizilor alcalini, când rezultă produse mono- și mai ales dialchilate. Pe această cale se obțin produsele dietilic (**Barbital,** *Veronal*) și dialilic (**Alobarbital**). Introducerea a doi radicali diferiți este posibilă doar în cazul grefării unui prim radical voluminos care să împiedice steric C^5-disubstituirea:



Metoda generală aplicată astăzi în sinteza barbituricelor este condensarea esterilor malonici disubstituiți în prezența alcoxizilor cu uree sau, mai ușor, cu guanidină sau cianguanidină (diciandiamidă) în mediu alcoolic urmată de hidroliza derivaților obținuți:



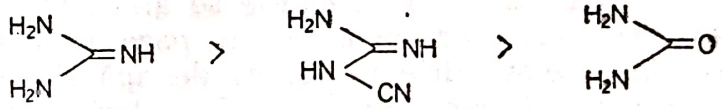
Tehnologia acestor produse cuprinde câteva etape caracteristice: obținerea catalizatorului, ciclizarea, precipitarea derivatului barbituric etc.

Uzual se folosește drept catalizator etoxidul sau metoxidul de sodiu, uneori *t*-butoxidul de sodiu, etoxidul de magneziu, amidura de sodiu sau potasiu, acetilura alcalină sau alcalino-pământoasă sau alte baze puternice. Aparent simplă, operația de obținere a alcoolatului ridică deose-

Scanned with OKEN Scanner

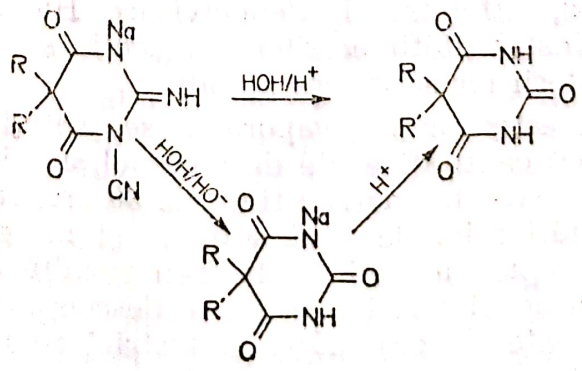
bite probleme tehnice și de protecție a muncii, datorită dificultății manipulării sodiului, degajării hidrogenului și pericolului de incendiu. Reacția are loc la temperaturi între 20 și 80°C, inițial sub răcire și final la refluxul alcoolului. Încălzirea și răcirea se efectuează prin circuite de ulei încălzit sau răcit în schimbătoare de căldură secundare cu abur, respectiv cu apă rece, aceasta pentru evitare, în cazul unei fisurări accidentale a aparatului, a reacției violente a apei cu sodiul din reactor. Pentru același motiv, agentul termic se găsește sub ușoară depresiune. De obicei aceste soluții de alcoolat se prepară într-un atelier separat de restul instalațiilor, pentru toate tehnologiile în care este necesar alcoolat, deoarece conservarea soluțiilor nu ridică probleme. Operația constă în introducerea cu grijă în alcoolul anhidrificat a bucățelelor de sodiu sau, mai bine, a sodiului filat prin prese la diametrul de 3—4 mm direct în aparat. Din cauza hidrogenului degajat ventilarea se face cu ejectoare de abur.

Introducerea în soluția alcoolică de ester malonic și uree a soluției de metoxid sau etoxid de sodiu 20% face ca temperatura să crească până la refluxul alcoolului. Reacția se controlează prin reglarea debitului soluției de metoxid și prin distilarea alcoolului. Utilizarea uneia din cele trei componente este dictată de reactivitatea esterilor. Un ester reactiv ca fenil-etil-malonatul reacționează în 2 ore cu ureea, un altul mai inert (ciclohexenil-etil-malonic) reacționează cu cianguanidina abia în 12 ore. Bazicitatea și reactivitatea componentei ureice scade în seria:

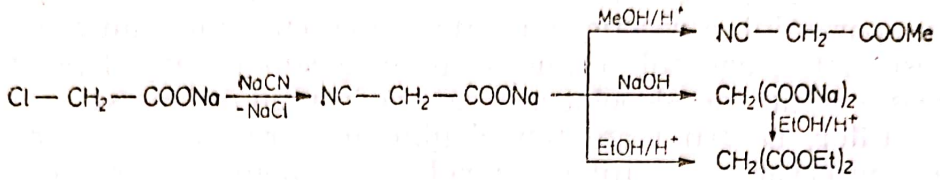


Din considerente economice (sărurile de guanidină sunt mai greu accesibile) ureea și cianguanidina se folosesc în mai toate tehnologiile de acest tip.

Din reacție rezultă sarea de sodiu a derivatului ciclic, care după distilarea solventului devine o pastă conținând o cantitate mai mare sau mai mică de alcool. Tratarea acesteia cu apă, în care sarea sodică se dizolvă, face ca esterul nereacționat să se separe ca ulei la suprafața stratului apos. Cum cantitățile de ester sunt foarte reduse, se preferă transformarea sării, prin simplă neutralizare cu HCl sau H_2SO_4 diluat, când precipită abundent derivatul barbituric cu înglobarea unei părți din sarea de sodiu. Este necesară o agitare eficientă și o acidulare lentă. Încălzirea masei acide pentru distilarea alcoolului rămas și hidroliza au loc concomitent cu degajare de dioxid de carbon, în cazul cianguanidinei. Hidroliza poate avea loc la cald și în mediu bazic, dar aceasta ar implica o etapă suplimentară în tehnologie:



Problema esențială în obținerea derivaților barbiturici nu este ciclizarea, ci obținerea componentei malonice. Pentru produsele în care radicalii R și R′ se pot grefa pe esterul malonic, materia primă este acidul monocloracetic, din care mari cantități se folosesc în fabricarea antidăunătorilor agricoli. Procesul decurge după următoarea schemă:



Esterul malonic este un intermediar pentru industria de medicamente, fabricat în șarje de ordinul tonelor. Prima etapă este marcată de necesitatea vehiculării cianurii și pericolele legate de aceasta. În proces se folosește cloracetatul de sodiu rezultat la neutralizarea cu carbonat de sodiu a acidului monocloracetic la temperatură normală. Utilizarea în reacția de cianurare direct a acidului ar conduce la degajare de mari cantități de acid cianhidric, foarte toxic. Reacția de cianurare trebuie condusă la *p*H neutru: cel acid favorizează degajări de acid cianhidric, cel bazic hidroliza clorului cu formarea acidului glicolic. Reacția decurge la 70—75°C, nu pentru că viteza de reacție nu ar fi suficient de mare și la 20°C, ci impus de necesitatea eliminării urmelor de HCN prin antrenare cu vaporii de apă. Întreaga instalație se află sub o ușoară depresiune pentru evitarea oricăror emanații de gaze în exterior. Acestea sunt formate din acid cianhidric și vapori de apă și se denocivizează succesiv prin barbotare într-o soluție de hipoclorit, apoi într-una de sulfat feros. În hipoclorit are loc o descompunere oxidantă în mediu alcalin (*p*H=10), iar ionul feros coordinează ionii cian cu formarea cunoscutului complex. După verificarea absenței ionului cianură în cele două soluții de denocivizare, acestea se trec la canal. Aceste măsuri de precauție sunt necesare, deși masa de reacție este neutră, deoarece HCN este un acid foarte slab ($K=7{,}2\cdot10^{-10}$), iar cianura de sodiu hidrolizează parțial în soluția apoasă cu punere în libertate de HCN. O problemă importantă este și manipularea cantităților mari de cianură, operație executată în boxe speciale de către personalul echipat cu costume de protecție și mască de praf și gaze. Reacția de cianurare are loc timp de mai multe ore până la epuizarea practică a cianurii. Excesul acesteia ar genera HCN la atomizare și cianură în malonatul de sodiu.

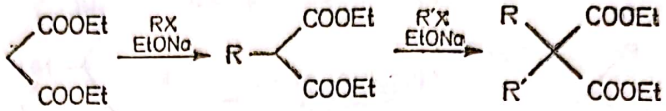
Saponificarea alcalină cu o soluție de NaOH la 85—90°C durează circa 10 ore și are loc cu degajare de amoniac și vapori de apă. Amestecul gazos după condensare dă ape amoniacale reziduale ce nu trebuie să conțină ionul cian, altfel trec la denocivizare. Hidroliza acidă nu este indicată din cauza instabilității acizilor cianacetic și malonic, ambii decarboxilând ușor. Esterii lor sunt însă stabili.

Pentru obținerea esterilor se evaporă la sec soluția de cianacetat și se tratează la 25°C cu cantități egale de metanol și acid sulfuric (ultimul în mare exces față de stoechiometrie) timp de 30 ore, când rezultă esterul cianacetic. Cu cantități mici de acid sulfuric și mare exces de etanol, prin distilarea azeotropică a apei cu benzen rezultă din malonat ester malonic. O parte din acizii liberi formați se descompun: randamentul de obținere a esterilor este de cca 85%. Industrial se preferă atomizarea

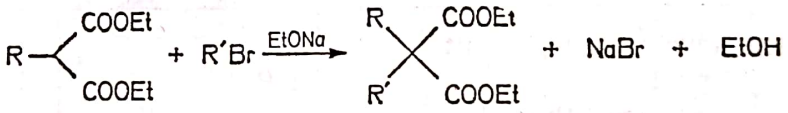
Scanned with OKEN Scanner

soluției de malonat, esterificarea cu etanol și cantități catalitice de acid sulfuric, extragerea esterului cu benzen și apoi distilarea solventului și rectificarea sub vid a esterului malonic brut. Nici de această dată randamentele nu depășesc 85% față de malonat.

Esterul malonic și cianacetic se pot alchila cu halogenuri de alchil, în mediu alcoolic, în prezența metoxidului sau etoxidului de sodiu, la temperaturi începând cu cea normală și terminând cu 90°C (pentru perfectare și recuperarea excesului de halogenură de alchil):



Sub acțiunea unei baze tari, ca etoxidul, are loc protoliza metilenului activ, urmată de reacția halogenoderivatului cu reactivitate mărită sau normală. Tipică este obținerea esterului dietilmalonic utilizat la sinteza Barbitalului. Introducerea succesivă în reactor, peste esterul malonic, a cantităților de metoxid și EtBr, încălzire până la consumarea metoxidului (reacție neutră a masei de reacție) și repetarea operației pentru introducerea celei de a doua grupe, dă esterul dietil-malonic. Halogenura de alchil în exces se recuperează prin distilare împreună cu alcoolul și se va refolosi. Cum bromul este un produs deficitar pe piața mondială, se recuperează bromura prin tratarea cu soluție apoasă de acid sulfuric, ce dizolvă sarea depusă și se transformă în soluție concentrată de acid bromhidric. Aceasta prin încălzire cu etanol va da o nouă cantitate de EtBr care se separă la simplă distilare. Se obține esterul malonic brut care se purifică prin distilare sub vid.



$$H_2SO_4 + 2NaBr \longrightarrow Na_2SO_4 + 2HBr$$

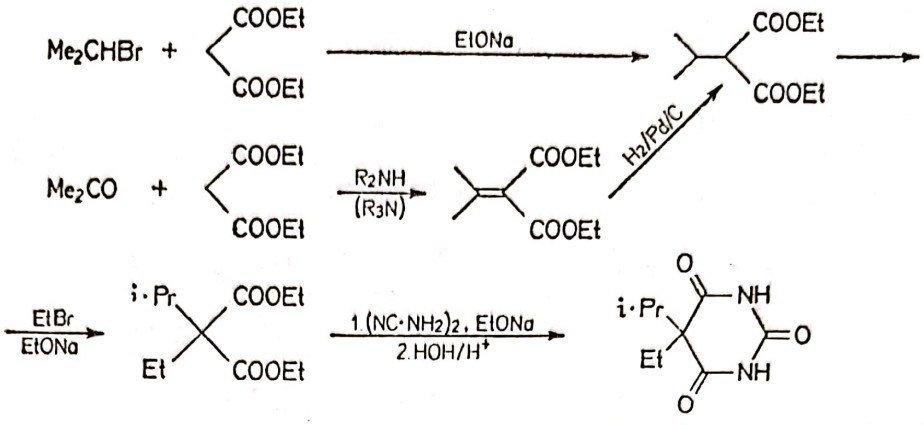
$$HBr + EtOH \longrightarrow EtBr + H_2O$$

Deoarece condițiile de reacție ale C-alchilării esterului malonic și cele ale ciclizării cu uree sau cianguanidină sunt aceleași ca mediu și catalizator, uneori, se procedează la ciclizare în același aparat într-o singură etapă tehnologică. Produsul brut rezultat după ciclizare este mai impur decât cel rezultat la ciclizarea cu ester purificat. Pentru un mai eficient control fazic se preferă separarea și purificarea esterului disubstituit, apoi se procedează la ciclizare.

Acest mod de lucru permite introducerea radicalului etil cu EtBr, metil cu Me_2SO_4, alil cu clorură sau bromură de alil, cu observația că se obține în mod inevitabil un amestec de ester mono- și di-substituit. Când în reacție intră un ester deja mono-substituit, rezultă un ester disubstituit asimetric ($R \neq R'$), care va conduce la un acid barbituric cu acțiune superioară celor simetrici ($R = R'$).

Introducerea în poziția 5 a diverși radicali se face fie prin metoda alchilării esterilor malonic și cianacetic pentru radicalii etil, metil, 2-ciclohexenil, alil, fie prin alt tip de sinteze. Probarbitalul se poate obține prin alchilare cu *i*-PrBr, volumul mare al grupei *i*-Pr împiedicând

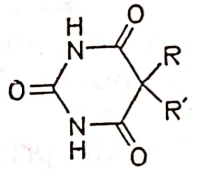
disubstituția simetrică, sau pe calea condensării crotonice la metilenul activ cu o cetonă în cataliză bazică:

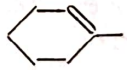


Înlocuirea bromurii de etil cu halogenura de alil conduce la **Aprobarbital,** utilizarea în locul acetonei a metil-etil-cetonei și propil-metil-cetonei dă **Butabarbitalul** și **Pentobarbitalul.** De altfel numărul derivaților barbiturici este imens prin diversitatea radicalilor R și R′. Cei folosiți astăzi sunt prezentați în tabelul 1.2.

TABELUL 1.2.

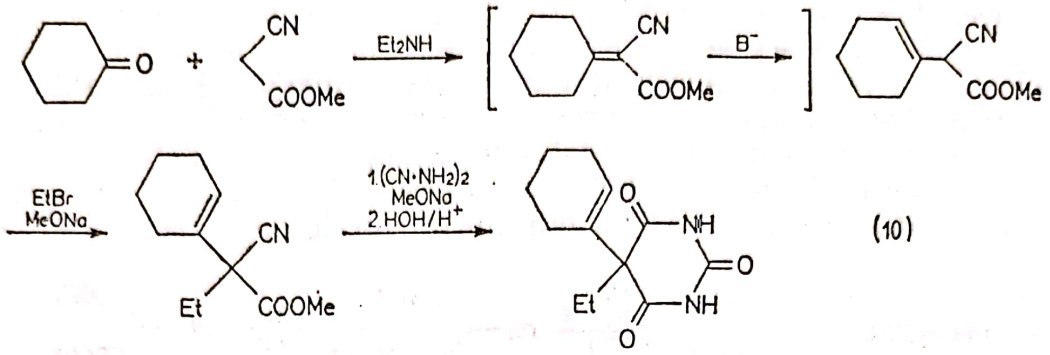
Medicamente barbiturice



D.C.I.	*Denumire comercială*	R	R′
Barbital	Neurinase, Baldronit+	Et	Et
Probarbital	Irenal	i·Pr	Et
Butobarbital	Dipharma, Butisol	Bu	Et
Secbutabarbital	Nervolitan, Resedorm+	CH(Me)Pr	Et
Amobarbital	Dormital*, Ansudoral+	C_2H_4Pr·i	Et
Pentobarbital	Medinox, Neodorm	CH(Me)Pr	Et
Vinbarbital	Sonuctan	C(Me)=CHEt	Et
Ciclobarbital	Ciclobarbital*, Somnupan		Et
Fenobarbital	Luminal, Gardenal	Ph	Et
Aprobarbital	Alurate, Resedorm	i·Pr	$CH_2CH=CH_2$
Allobarbital	Sediomed+, Sedormed+	$CH_2CH=CH_2$	$CH_2CH=CH_2$
Secobarbital	Binoctal, Sedonal, Insomnyl	CH(Me)Pr	$CH_2CH=CH_2$
Butalbital	Sandoptal, Fiorinal+, Esgic+	i·Bu	$CH_2CH=CH_2$
Proxibarbal	Centralgol, Axeen, Vasalgin	$CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH=CH_2$
Brallobarbital	Vexporax+	$CH_2C(Br)=CH_2$	$CH_2CH=CH_2$
Propalilonal	Noctal, Bromoaprobarbital	$CH_2C(Br)=CH_2$	i·Pr
Vinilbital	Speda, Optanox	CH(Me)Pr	$CH=CH_2$

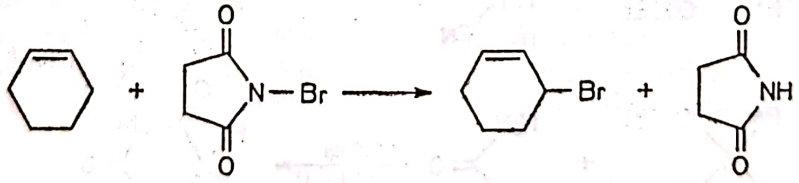
Scanned with OKEN Scanner

Ciclobarbitalul* (10) este unul din cele mai folosite produse la ora actuală, prescris în insomnii, stări de excitație, hipertensiune, stări maniacale. La folosire îndelungată, la fel ca și celelalte barbiturice, dă obișnuință, uneori dependență și sindrom de abstinență la întreruperea administrării. Radicalul Δ^1-ciclohexenil se introduce prin metoda condensării crotonice la metilenul activ:

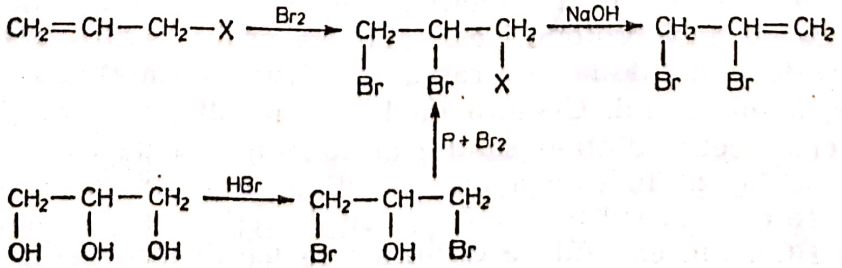


În reacția esterului cianacetic cu o cantitate dublă de ciclohexanonă, față de stoechiometrie, în prezența cantităților catalitice de Et_2NH, la 20—25°C, timp de 48 de ore, prin extracție cu apă a aminei, extracție cu benzen și separare prin distilare a benzenului și a excesului de ciclohexanonă se obține ciclohexenil-cianoacetatul de metil cu randament de 85%. În prezența metoxidului cu EtBr în exces 10%, la 55°C rezultă Δ^1-ciclohexenil-etil-cianacetat cu randament de 87%. Ciclizarea cu cianguanidină durează 12 ore la refluxul soluției metanolice de metoxid. După eliminarea alcoolului și neutralizarea metoxidului are loc hidroliza acidă 12 ore la 95°C, dând ciclobarbital brut cu randament de 75—80%.

Dubla legătură și prezența atomilor de halogen intensifică acțiunea hipnotică. Introducerea radicalului Δ^2-ciclohexenil din Tialbarbital se face prin C^5-alchilare cu bromură de 2-ciclohexenil rezultată nu prin bromurare alilică clasică, ce ar necesita temperatură de peste 300°C, ci printr-o halogenare homolitică a ciclohexenei cu brom-succinimidă în tetraclorură de carbon. Alți agenți de halogenare homolitică la temperatură scăzută sunt brom-acetamida, clor- și brom-ftalimida.

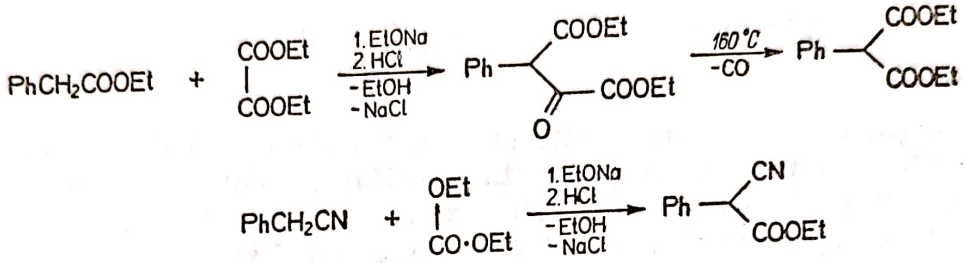


În Bralobarbital se introduce restul 2-brom-2-propenil. Agentul de alchilare necesar rezultă din halogenură de alil sau din glicerină după următoarea schemă de reacție:

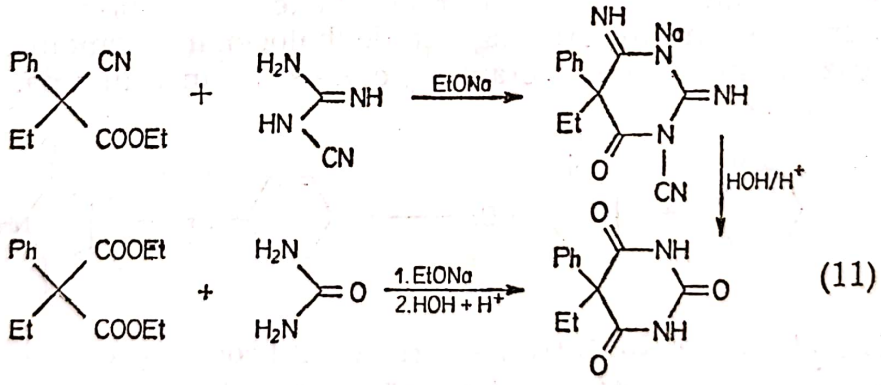


Introducerea radicalilor alifatici se face, de regulă, cu bromurile corespunzătoare. Se obțin din alcoolii corespunzători (izopropanol, cei trei alcooli butilici, cei trei alcooli amilici), alchenele C_3—C_5 și HBr.

Reactivitatea mică a halogenului din clor- sau brombenzen nu permit introducerea radicalului fenil prin substituție. **Fenobarbitalul*** (11) alături de **Ciclo-, Amo-** și **Pento-barbital** este unul din cele mai folosite hipnotice. Are acțiune intensă și de lungă durată prescriindu-se în epilepsie, convulsii, stări de agitație, insomnii, anghină pectorală, demorfinizare etc. și intră în compoziția unui mare număr de specialități farmaceutice. Esterul malonic corespunzător sintezei sale se obține din cianură de benzil sau fenil-acetat prin reacție cu esterul carbonic sau oxalic, în prezență de etoxid de sodiu. Esterul oxalic este deosebit de reactiv și condensează în câteva minute în soluție de etoxid, la 40—45°C.



Sarea sodică a esterului oxalil-acetic precipită și se reia cu soluție clorhidrică pentru neutralizare, apoi cu benzen pentru extracția esterului. Decarboxilarea are loc la 160—170°C, în maximum 1 oră, cu randament foarte bun, iar sfârșitul reacției se poate controla prin încetarea degajării oxidului de carbon. Reacția carbonatului de etil are loc în condiții similare, cu observația că este mai lentă, fără însă a afecta randamentul. Etilarea are loc pe calea cunoscută a EtBr cu randamente peste 85%. Esterul malonic mai reactiv condensează cu ureea, iar cel cian-acetic cu cian-guanidină.



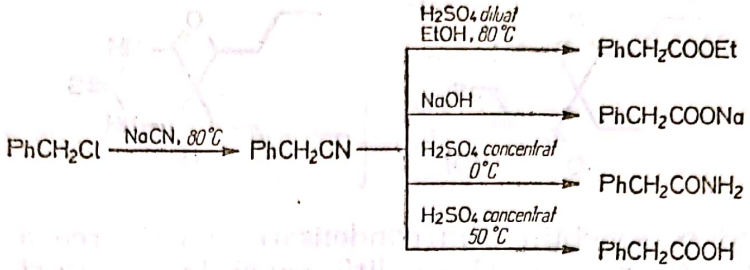
(11)

Esterul fenil-acetic și cianura de benzil se folosesc mult în tehnologia medicamentelor datorită metilenului activ susceptibil de alchilare, formilare, condensare crotonică etc. Materia primă pentru obținerea lor este clorura de benzil de la clorurarea homolitică, termică sau în prezența peroxizilor, a toluenului. Cianura de benzil rezultă, în condiții similare cu acidul cian-acetic, dintr-o soluție alcoolic-apoasă de cianură alcalină și clorură de benzil în câteva ore la reflux. Tratarea masei de reacție în continuare cu acid sulfuric și 5—6 ore de refluxare, în condițiile unei degajări a HCN din excesul de cianură (are loc denocivizarea cu NaClO

Scanned with OKEN Scanner

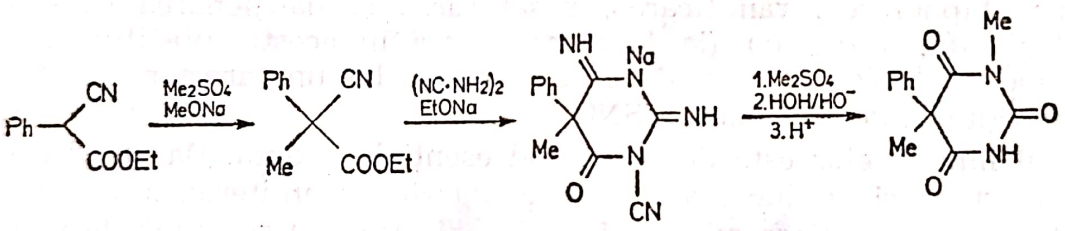
și $FeSO_4$), conduce la esterul fenil-acetic cu randamente de circa 90% în produs pur.

Cianura de benzil poate însă genera în condiții diverse de hidroliză o serie întreagă de derivați ai acidului fenil-acetic.



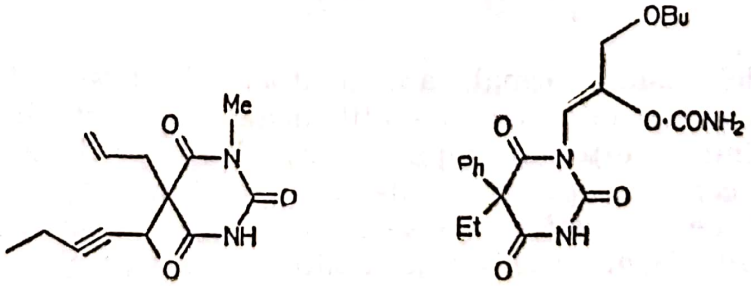
S-au efectuat numeroase modificări ale structurii fundamentale barbiturice în scopul găsirii altor produse cu proprietăți hipnotice. Dintre acestea menționăm doar câteva produse N-metilate și 2-tionate care se folosesc cu succes, mai ales în prenarcoză.

N-alchilarea acizilor barbiturici se poate face cu agenții de alchilare standard, dar numai prin metilare s-au obținut câteva produse cu acțiune similară celor barbiturice și cu succes comercial. Prin metilarea ambilor atomi de azot rezultă produse toxice, iar mono-metilarea selectivă cu dimetilsulfat sau tosilat de metil nu este posibilă. Mono-metil-derivații se obțin prin sinteză directă cu metil-uree sau metil-guanidină sau, mai economic, prin metilarea produsului de ciclizare cu cian-guanidină secundată de hidroliză:



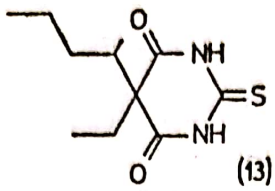
(12)

Astfel se obțin **Metilfenobarbitalul** (12, *Mebaral, Comital*$^+$) produs cu acțiune sedativă intensă, medie hipnotică și proprietăți antiepileptice și **Metohexitalul** *(Brevital)* cu acțiune rapidă, dar de scurtă durată, utilizat în inducerea anesteziei generale, conținând catene nesaturate. Alchilarea cu carbamatul produsului de reacție a epiclorhidrinei cu butanolul conduce la **Febarbamat** *(Atrium*$^+$*)*, sedativ mai ușor tolerat decât Fenobarbitalul.

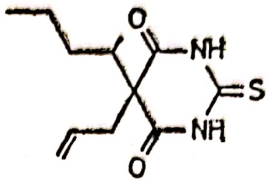


Prezența în poziția 2 a unei grupe tionice conferă produselor un pronunțat caracter narcotic. Astfel **Tiopentalul** (13, *Penthotal, Trepanal*) se folosește în inducția anesteziei generale sau în narcoza de scurtă du-

rată necesară intervențiilor chirurgicale din stomatologie. Se aplică i.v. și după numai 30 secunde produce o anestezie generală de 15 minute. Aceleași indicații pentru **Tiamilal** *(Surital)* la care radicalul etil este înlocuit cu alil.



(13)



Aceste produse se obțin prin condensarea cu tiouree a esterilor malonici disubstituiți în aceleași condiții ca și la barbiturice (soluție de metoxid câteva ore la reflux, solvire cu apă a sării sodice, extracție cu solvent nepolar a esterului malonic nereacționat și precipitare cu HCl).

Sintetizarea și testarea unui număr foarte mare de produse de structură barbiturică permite o corelare calitativă între structura chimică și activitatea biologică (hipnotic-sedativă). S-a arătat că acizii barbiturici ne- și mono-substituiți nu au acțiune hipnotică, cei disubstituiți simetric au acțiune slabă, iar cei asimetrici au o acțiune intensă. Substituenții C^5 trebuie să posede împreună 4—9 atomi de carbon, un număr mai mic de 4 atomi dă produse inactive și unul mai mare de 9 atomi dă produse toxice. Prin N-mono-metilare crește efectul hipnotic și apare un caracter anticonvulsivant, iar prin 2-tionare rezultă un efect rapid de anestezie generală chiar dacă de scurtă durată. Efectul este mărit de introducerea funcțiilor „hipnofore": ramificarea, nesaturarea și halogenarea catenei radicalilor alifatici din poziția 5. Introducerea în acești substituenți a unor grupe solubilizante, care să confere produselor un caracter hidrofil, anulează acțiunea de depresare a SNC.

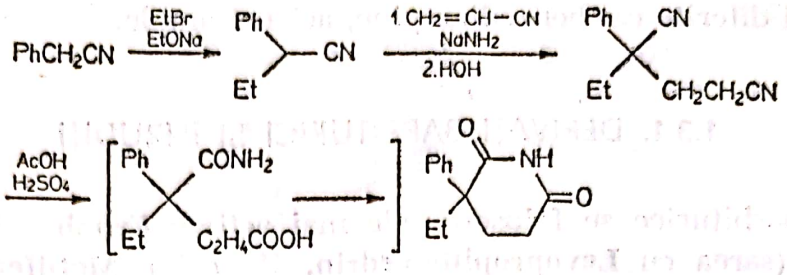
Efectul hipnoticelor este decis în mod esențial de doză. Barbituricele în doze foarte mici produc o stimulare analgezică și antitermică, în doze mici acționează ca anticonvulsivanți (la intoxicațiile cu stricnină de ex.). În doze medii sunt hipnotice, sedative sau prenarcotice (cu observația că la cure lungi duc la obișnuință și chiar dependență de drog), iar în doze foarte mari sunt toxice prin deprimarea centrilor vitali (doze de 15—20 ori mai mari decât cele terapeutice sunt letale).

1.2.6. ALTE STRUCTURI

Glutarimidele sunt, formal, asemănătoare barbituricelor (înlocuirea unei grupe carbonamidice cu una etilenică). **Glutetimida** (14, α-etil-α-fenil-glutarimida) este un hipnotic rapid ce produce un somn de 4—8 ore, dar care la supradozare devine toxică prin deprimarea centrului respirației. Din această cauză se evită la gravide și în perioadele de alăptare. Rezultă la grefarea cu acrilonitril sau ester acrilic în prezență de amidură sau amină terțiară alifatică a unei grupe ciano-etil sau a esterului respectiv la metilenul activ al cianurii de benzil. O hidroliză selectivă în condiții blânde, cu acid sulfuric în acid acetic, conduce la amida corespunzătoare, care ciclizează rapid în continuare. Singura pro-

Scanned with OKEN Scanner

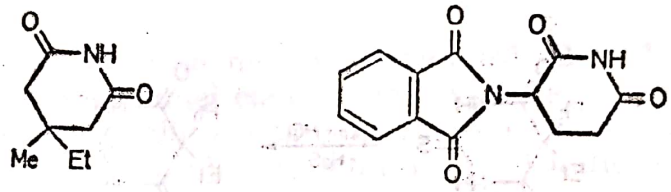
blemă este separarea după alchilare a cianurii dietilate care se formează inevitabil:



(14)

Introducerea unei grupe aminice în poziția *para* îi conferă proprietăți de suprimare a activității adrenocorticoide, ceea ce-l face util ca citostatic: **Aminoglutetimidă** *(Cytadren).*

Alte produse utilizate de-a lungul anilor sunt **Bemegrid,** un antagonist specific barbituric folosit în intoxicațiile barbiturice (β-etil-β-metilglutarimida) și **Talidomida** (α-N-ftalimido-glutarimida) sedativ foarte eficient, dar care administrat gravidelor a provocat focomelie, exemplu tipic de testare clinică insuficientă a unor noi medicamente.



Alte produse folosite ca hipnotice și sedative fac parte din clasa benzodiazepinelor, pe care o vom studia în continuare, sau chinazolinonelor (**Metaqualone**).

1.3. ANTICONVULSIVANTE

Epilepsia este o boală cauzată de descărcări electrice periodice exagerate ale unui focar din creier spre centrii vecini printre care și centrii motori, descărcări ce provoacă o serie de simptome, printre care pierderea cunoștinței și convulsii similare celor produse de electroșocuri.

Modul de acțiune al medicamentelor anticonvulsivante nu se cunoaște exact. Se pare că inhibă descărcările electrice din focarul bolii și împiedică transmiterea descărcărilor patologice de-a lungul lanțului neuronal. Medicația simptomatică a epilepsiei urmărește, prin sedare specifică, reducerea intensității crizelor și mărirea intervalului dintre ele, fără a vindeca propriu-zis boala.

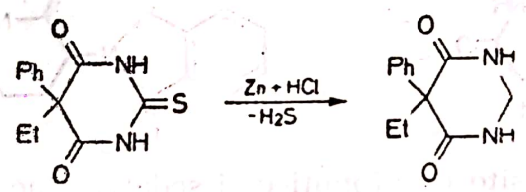
Diversele forme ale epilepsiei se manifestă și se tratează specific. Criza majoră (grand mal) este caracterizată de convulsii și pierderea cunoștinței (un semnal EEG cu frecvența 15—40 cicli/sec.), cea minoră (petit mal) cu pierderea cunoștinței și mișcări diverse (semnal EEG 3 cicli/sec.), cea psihomotorie (agresivă) prin mișcări stereotipice necontrolate, bâlbâială, mestecare, violență, amnezie, iar forma vegetativă se manifestă prin transpirații, congestia feței, midriază, tahi- sau bradicardie.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele folosite fac parte din clase structurale destul de apropiate: barbiturice, pirimidindione, hidantoine, oxazolidindione, succinimide, dar și diferite ca: benzodiazepine, acizi și amide.

1.3.1. DERIVAȚI BARBITURICI ȘI ÎNRUDIȚI

Dintre barbiturice se folosesc cele mai active: **Fenobarbitalul***, **Barbexaclonul** (sarea cu **Levopropilhexedrin,** *Maliasin*), **Metilfenobarbitalul, Amobarbitalul.** Prin reducerea energică a grupei carbonilice din *2* se obține un produs folosit în forma majoră a bolii și în cea psihomotorie: **Primidon*** (15). Este 5-etil-5-fenil-hexahidropirimidin-*4,6*-dionă, asemănător Fenobarbitalului* din care se și obține prin reducere catalitică cu Ni-Raney ori cu zinc și HCl, dar cu randamente mici. Se preferă utilizarea derivatului tiobarbituric corespunzător, prin desulfurare reductivă în AcOH cu zinc și HCl conc la 60—70°C, sau catalitic, cu randamente de circa 85%.



(15)

În organism, Primidonul* se oxidează la Fenobarbital*, formă sub care acționează de fapt, pe măsura transformării.

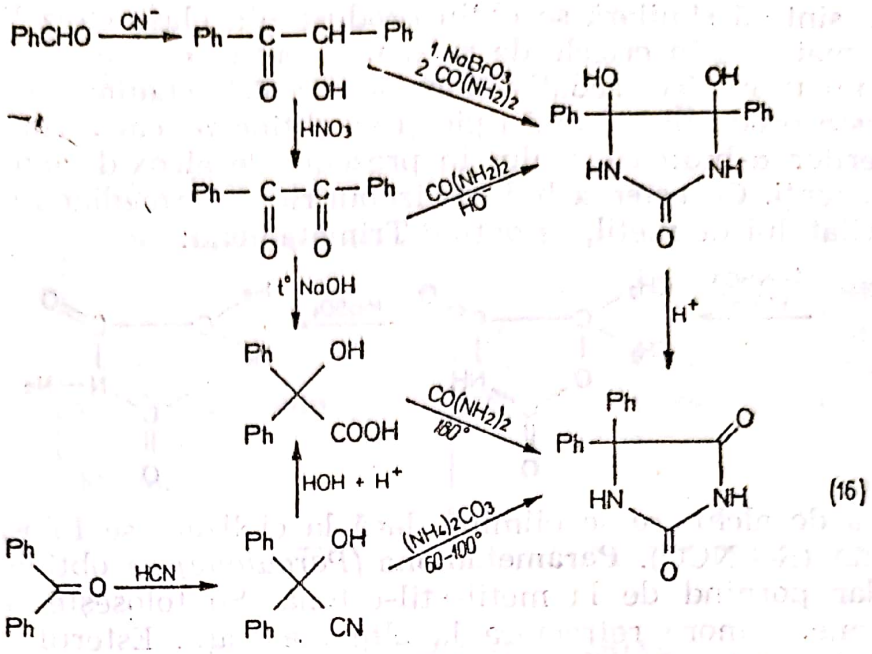
1.3.2. DERIVAȚI HIDANTOINICI

Din clasa hidantoinelor, difenilhidantoina sau **Fenitoin*** (16) are efecte minime de sedativ al SNC, fiind un anticonvulsivant prin excelență. Se prescrie în forma majoră a bolii, în nevralgii faciale și zosteriene.

Se prepară pe două căi principale: sinteză hidantoinică și benzoinică. Concepută pentru obținerea oxi- și amino-acizilor, sinteza hidantoinică utilizează un compus carbonilic și cianură la *p*H neutru pentru obținerea cianhidrinei, care cu carbonat de amoniu eventual sub presiune de dioxid de carbon ciclizează la hidantoina corespunzătoare (sinteza B u c h e r e r). Prin hidroliza hidantoinelor rezultă α-amino-acizii: de exemplu, utilizând benzaldehida se obține printr-o tehnologie foarte simplă fenilglicina. Reactivitatea mică a grupei carbonilice a difenilcetonei face ca randamentul la adiția HCN să fie scăzut, prejudiciind din punct de vedere economic procedeul, de altfel aplicat cu succes la aldehide și cetone mai reactive. Transformarea cianhidrinei în acid benzilic prin hidroliză nu

Scanned with OKEN Scanner

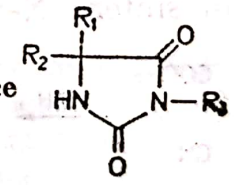
aduce nici un avantaj, ba chiar introduce o etapă tehnologică suplimentară și folosește la ciclizare o temperatură ridicată.



Mult utilizată astăzi este metoda benzoinică. Benzaldehida în mediu alcoolic-apos în prezența unei cianuri alcaline la reflux 2 ore dă benzoină cu randamente de 80% (din cauza cianurii este obligatorie denocivizarea aparaturii, filtratelor și locului de muncă cu o soluție alcalină de sulfat feros, pe lângă celelalte măsuri de protecție a muncii). Oxidarea la benzil se poate face ușor cu acid azotic concentrat sau cu alți agenți. Cu soluție de clorură ferică 45% la reflux, randamentul oxidării ajunge la 90%. Ciclizarea cu uree în prezența NaOH are loc în metanol la reflux, când se obține un diol, care la neutralizarea alcalinității suferă o transpoziție pinacolică la difenil-hidantoină.

TABELUL 1.3.

Anticonvulsivante hidantoinice



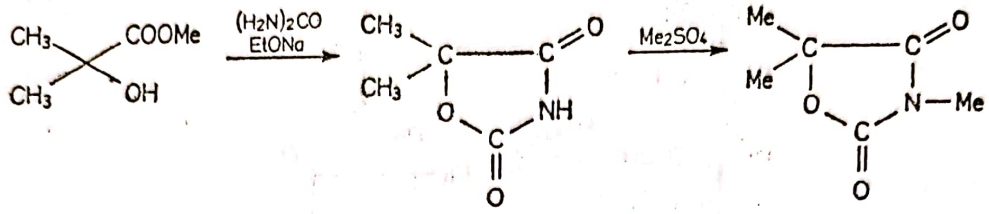
D.C.I.	*Denumire comercială*	R_1	R_2	R_3
Fenitoin*	Epanutin, Dihydan	Ph	Ph	H
Mefenitoin	Mesantoin, Hydantal+	Ph	Et	Me
Etotoin	Peganon	Ph	H	Et

Alte produse din această clasă au aplicații similare. **Etotoin** și **Tiohidantoin** (un rest 2-tienil înlocuiește un Ph) au acțiune anticonvulsivantă mai slabă, sunt însă mai ușor tolerate de organism.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.3. DERIVAȚI OXAZOLIDIN-DIONICI

Printr-o sinteză similară se obțin produse din clasa oxazolidin-dionelor. Active mai ales în crizele de petit mal sau cele combinate cu grand mal au și un ușor efect sedativ și analgezic. **Trimetadiona** (17, *Trepal**, *Tridione*) este produsul cel mai tipic și se obține pe calea condensării cu uree a esterilor α-hidroxi-acizilor în prezență de alcoxid, apoi alchilarea cu diverși agenți. Cu ester α-hidroxi-izobutiric, intermediar în tehnologia poli-metacrilatului de metil, se obține Trimetadiona:

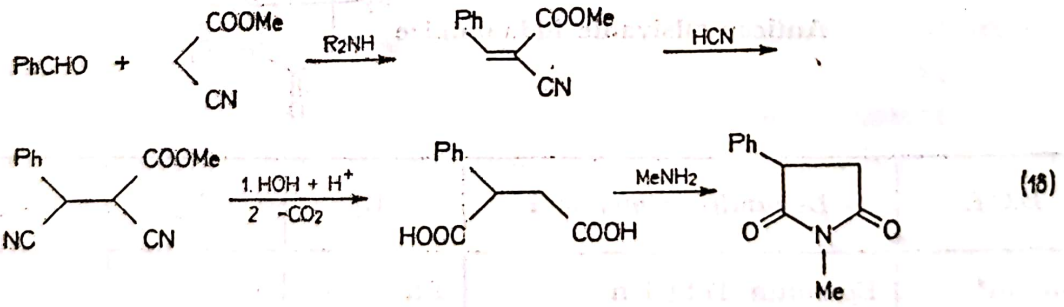


(17)

Etapa finală de alchilare se elimină dacă la ciclizare se folosește un alchil-izocianat (R—NCO). **Parametadiona** *(Paradione)* se obține în aceeași manieră, dar pornind de la metil-etil-cetonă. Se folosește în controlul crizelor formei minore refractară la alte medicații. Esterul hidroxi-acidului se obține prin alcooliza cianhidrinei corespunzătoare. Dacă alături de cianură se folosește și rodanură de potasiu se obțin produsele 2-tionate. Acestea se oxidează ușor cu perhidrol la oxazolidindione.

1.3.4. SUCCINIMIDE

O gamă mai largă de produse se întâlnește în clasa succinimidelor rezultate la ciclizarea acidului succinic substituit cu diverse amine primare alifatice. O metodă generală de obținere a acizilor succinici este condensarea unui derivat carbonilic cu ester cian-acetic în cataliză bazică (piperidină), adiția acidului cianhidric la derivatul cian-acrilic obținut, și hidroliză. Urmează decarboxilarea și condensarea cu aminele corespunzătoare, ca în sinteza N-metil-2-fenil-succinimidei, **Fensuximid** (18):

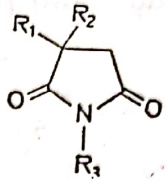


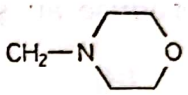
(18)

Utilizând metil-etil-cetona drept compus carbonilic se obține **Etosuximidul,** iar cu acetofenonă **Mesuximidul,** un produs activ dar cu efecte secundare. Reducerea toxicității acestuia se realizează prin introducerea unui azot puternic bazic, ca cel din aminele secundare alifatice. **Morsuximidul** se obține la condensarea cu formol și morfolină a 2-fenil-succinimidei nesubstituite (tab. 1.4). Pe lângă toleranță bună Morsuximidul este activ în toate formele de epilepsie.

Scanned with OKEN Scanner

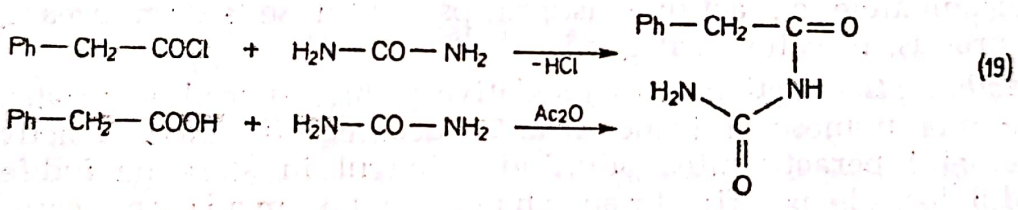
Anticonvulsivante succinimidice



Denumire comună	*Denumire comercială*	R_1	R_2	R_3
Fensuximid	Milontin	Ph	H	Me
Mesuximid	Petinutin	Ph	Me	Me
Etosuximid	Suxilep, Zarontin	Et	Me	H
Morsuximid	Morfolep*	Ph	Me	

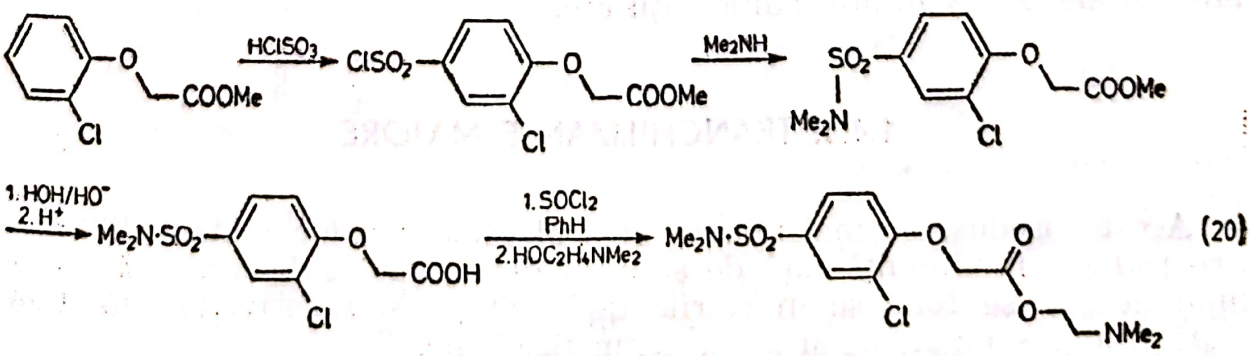
1.3.5. ALTE ANTICONVULSIVANTE

Fenacemidul* (19, *Epiclasa, Felurea,* fenil-acetil-uree) este un produs aciclic din clasa ureidelor, fără acțiune hipnotică, cu un larg spectru de acțiune, folosit practic în toate formele de epilepsie refractară la medicații specifice. Nu se poate folosi în cure prea lungi din cauza unor afecțiuni hepatice și de tip paranoid. Se obține, ca întreaga serie de ureide, prin acțiunea unui derivat funcțional al acidului fenil-acetic asupra ureii:



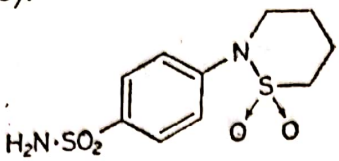
(19)

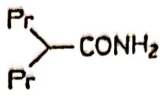
Pentru forma minoră se recomandă derivații sulfonamidici *Meclosulfonat** (20) și **Sultiam** *(Ospolot).* Primul și-a dovedit și valențe antidepresive și diuretice. Se prepară pe calea sulfoclorurării 2-clor-fenoxiacetatului de metil la maximum 35°C, precipitarea cu gheață a sulfoclorurii, amidării cu dimetil-amină, apoi transesterificare cu dimetilaminoetanol. Procesul se controlează mai bine la succesiunea: hidroliză alcalină, transformare în clorură acidă cu clorură de tionil și esterificare.

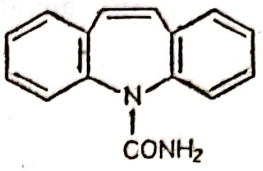


(20)

Activitate mai slabă, dar spectru larg de acțiune a dovedit și acidul valproic ca sare de sodiu *(Convulex, Depakine)*, sau amidă (**Valpromide**, *Depamide*).







Cu un intermediar din tehnologia antidepresivelor triciclice se obține ușor **Carbamazepin** *(Tegretol, Stazepin)*. Este amida acidului 5H-dibenzo[b, f]azepin-5-carboxilic și se prepară din amina corespunzătoare prin fosgenare și amidare cu amoniac a clorformiatului. Aceste ultime produse au și un caracter antidepresiv.

1.4. SUBSTANȚE PSIHOFARMACOLOGICE

Substanțele cu acțiune asupra SNC, care produc diverse efecte asupra funcțiilor psihice, se numesc psihofarmacologice și sunt principalul instrument în terapia afecțiunilor psihice și neurologice. Numărul mare de probleme de rezolvat în unitatea de timp solicită deosebit de intens sistemul nervos al omului modern. La persoanele supuse unor solicitări nervoase intense într-o perioadă de timp relativ lungă sau cu un sistem nervos mai fragil echilibrul psihic se dereglează, mai întâi lent apoi din ce în ce mai repede, făcând necesară intervenția psihiatrilor. Numărul bolnavilor psihici este în continuă creștere de la un deceniu la altul.

Medicamentele cu acțiune asupra psihicului se sistematizează, prin efectul produs, în câteva categorii:

— *psiholeptice:* acționează ca sedative psihice și scad activitatea mintală. Se mai numesc și tranchilizante, deoarece diminuează activitatea spontană și hiperactivitatea aducând bolnavul în stare de indiferență. La rândul lor, ele pot fi: tranchilizante majore, care acționează în formele majore ale bolilor psihice (de exemplu, schizofrenia) și tranchilizante minore, utile în combaterea nevrozelor, stărilor de tensiune și groază;

— *psihoanaleptice:* compuși cu acțiune stimulantă asupra tonusului psihic, care îmbunătățesc dispoziția și stimulează atenția, utile în combaterea stărilor de depresiune;

— *psihodisleptice:* produse care perturbă activitatea psihică, produc alterări ale personalității, halucinații etc.

1.4.1. TRANCHILIZANTE MAJORE

Aceste produse se mai numesc **neuroleptice.** Produc o stare de liniștire psihică, indiferență față de stimulii din mediul exterior, fără să fie hipnotice, și se folosesc în stările de excitație și agresivitate. În doze mari produc somnolență și induc somn fiziologic.

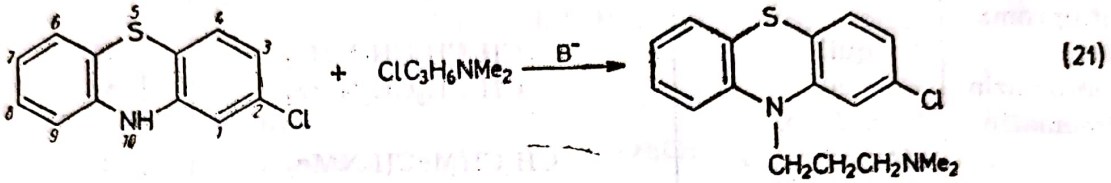
Scanned with OKEN Scanner

Compușii folosiți astăzi drept tranchilizanți majori (neuroleptice) se obțin pe cale sintetică (fenotiazine, butirofenone, tioxantene) sau se extrag din plante (alcaloizii din speciile de Rauwolfia).

1.4.1.1. Derivați fenotiazinici

Derivații fenotiazinici s-au descoperit la verificarea proprietăților antihistaminice a unor fenotiazine N-substituite, când s-a constatat efectul puternic sedativ al produsului **Prometazin** *(Romergan*)*. Cercetările sistematice au condus la actualul *Clordelazin**, etalonul tranchilizantelor fenotiazinice, alături de o întreagă serie de similari.

Metoda generală de obținere este reacția în condiții bazice a unor fenotiazine 2-substituite cu un halogenoderivat, generator al catenei laterale din poziția *10*. De exemplu, pentru **Clorpromazin:**

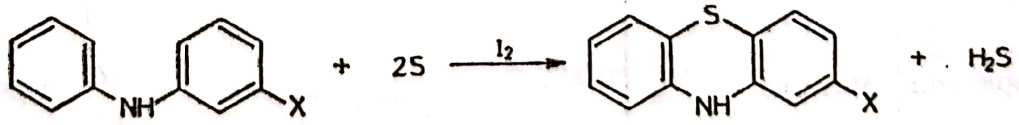


(21)

Compușii folosiți astăzi în prepararea diverselor specialități farmaceutice diferă prin substituentul din poziția *2* și catena grefată în *10* (tab. 1.5).

Fenotiazina este un produs folosit în multe domenii: antioxidant în stabilizarea uleiurilor de motor, antihelmintic în medicina veterinară și materie primă pentru obținerea medicamentelor tranchilizante sau sedative și unor coloranți albaștri de sulf. Grefarea în *10* a unei catene dialchil-amino-propilice, $CH_2CHRCH_2NR_2$, dă produse cu proprietăți prioritare tranchilizante, catena dialchil-amino-etil, $CH_2CHMeNR_2$, conferă proprietăți antihistaminice (Romergan*), iar o grupă terminală dietil-aminică, $CH_2CHMeNEt_2$, dă produse cu efect împotriva bolii lui Parkinson.

Obținerea structurii fenotiazinice se face prin topirea cu sulf la 160—180°C a unui derivat difenil-aminic în prezența unor cantități catalitice de iod sau acizi Lewis slabi. Reacția poate decurge în topitură sau, pentru o mai bună omogenizare, în amestec cu xileni la reflux. Aminele aromatice secundare încep să reacționeze cu sulful la 150—155°C, iar reacția poate fi urmărită prin degajarea hidrogenului sulfurat. Toxicitatea acestuia impune neutralizarea cu o soluție alcalină într-un vas de spălare, tot timpul degajării, și folosirea măștii contra gazelor la descărcarea șarjei. După trecerea topiturii fenotiazinice într-un solvent potrivit (metanol, etanol) are loc cristalizarea derivatului fenotiazinic. Randamentele nu depășesc 50—60% din cauza descompunerii aminei secundare în cele 2—3 ore de încălzire.

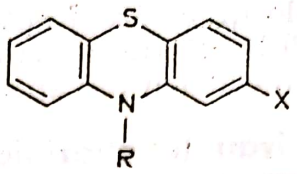


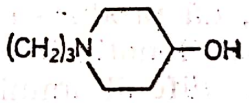
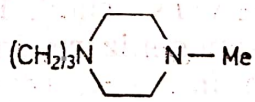
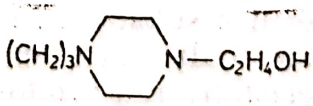
Este evident că alături de fenotiazina 2-substituită se vor forma și mici cantități din izomerul *4*-substituit. Fenotiazinele substituite în alte poziții decât *2* au activitate mult mai mică, din care cauză acest izomer nedorit se elimină prin recristalizarea produsului brut.

Difenil-amina se obține din anilină în prezența unor cantități mici de acizi tari la 300—320°C și 10—20 at timp de circa 50 ore, când conversia

Scanned with OKEN Scanner

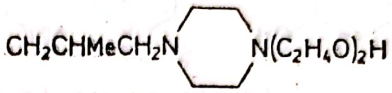
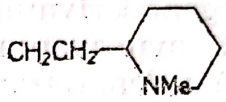
Tranchilizante fenotiazinice



Denumire comună	*Denumire comercială*	R	X
0	1	2	3
Promazin	Romtiazin*, Sparine	$CH_2CH_2CH_2NMe_2$	H
Clorpromazin	Clordelazin*, Largactil	$CH_2CH_2CH_2NMe_2$	Cl
Trifluproma-zin	Psyquil	$CH_2CH_2CH_2NMe_2$	CF_3
Acepromazin	Plegicil	$CH_2CH_2CH_2NMe_2$	Ac
Alimemazin	Theralene, Repeltin	$CH_2CHMeCH_2NMe_2$	H
Levomepro-mazin	Nozinan, Neurocil	$CH_2CHMeCH_2NMe_2$	OMe
Ciamemazin	Tercian, Neutromil+	$CH_2CHMeCH_2NMe_2$	CN
Clorproeta-zin	Neuriplege	$CH_2CH_2CH_2NEt_2$	Cl
Prometazin	Romergan*, Fenergan	$CH_2CHMeNMe_2$	H
Aceprometa-zin	Mepronizin	$CH_2CHMeNMe_2$	Ac
Periciazin	Neuleptil, Propericiazin		CN
Perazin	Taxilan		H
Proclorpera-zin	Emetiral*, Tementil	— „ —	Cl
Trifluopera-zin	Stelazin, Terfluzine	— „ —	CF_3
Tioproperazin	Majeptil	— „ —	SO_2NMe_2
Pipotiazin	Piportil		SO_2NMe_2

Scanned with OKEN Scanner

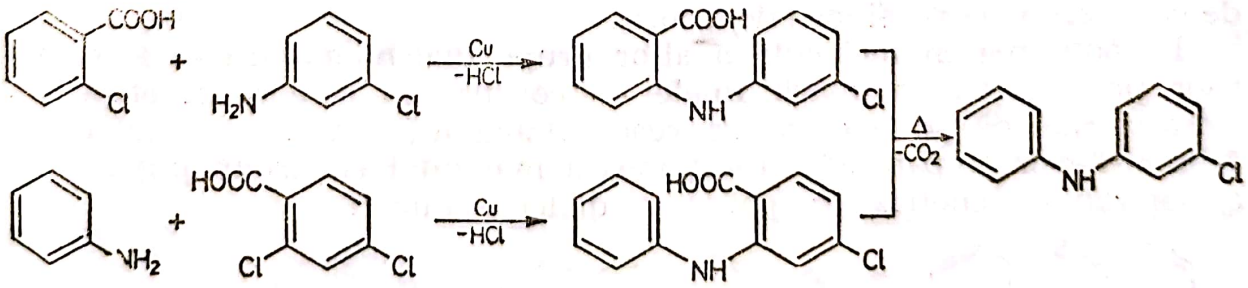
TABELUL 1.5. (continuare)

0	1	2	3
Perfenazin	Clorpiprazin, Trilifan	— „ —	Cl
Flufenazin	Moditen, Lyogen	— „ —	CF_3
Homofenazin	Pelvictol		CF_3
Dixirazin	Esucos		H
Tioridazin	Millerit, Sonapax		SMe
Mesoridazin	Serentil	— „ —	SOMe

este de circa 50%, dar randamentul depășește 90%. Ridicând temperatura la 400°C, reacția are loc continuu în fază gazoasă la presiune atmosferică pe catalizator de alumină impregnat cu B_2O_3, cu randamente bune.

$$2PhNH_2 \longrightarrow Ph_2NH + NH_3$$

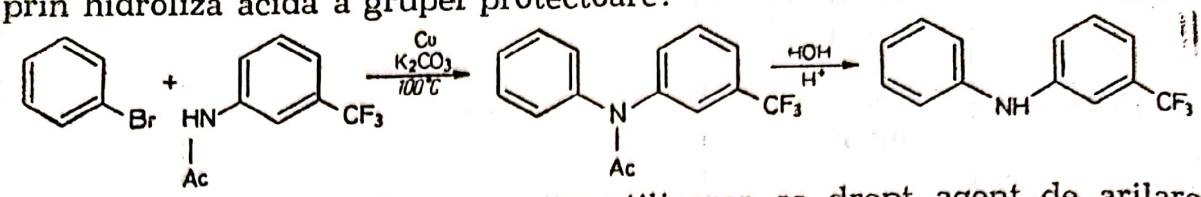
Această metodă nu se poate aplica pentru obținerea aminelor secundare asimetric substituite. În acest caz se apelează la arilarea unei amine cu un halogenoderivat aromatic în prezența unui catalizator de pulbere de cupru sau bronz de cupru și un acceptor de hidracid. Reactivitatea scăzută al clorbenzenilor (cel mai ieftin de obținut) face dezavantajoasă utilizarea lor. O metodă mai scumpă folosește în arilare un acid clorbenzoic sau di-clorbenzoic în alcool izoamilic la reflux. Acidul nou format decarboxilează termic la 250°C, grupa carboxilică fiind utilă doar pentru activarea halogenului.



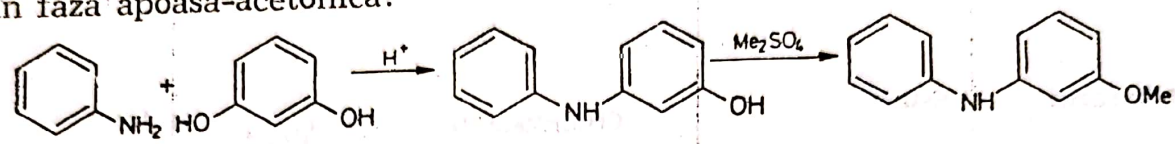
Folosind un halogenoderivat mai reactiv, brombenzen în exces, grupa aminică trebuie protejată de o eventuală diarilare, ca în sinteza *m*-trifluormetil-difenilaminei. Reacția are loc în faza apoasă, la reflux, în

Scanned with OKEN Scanner

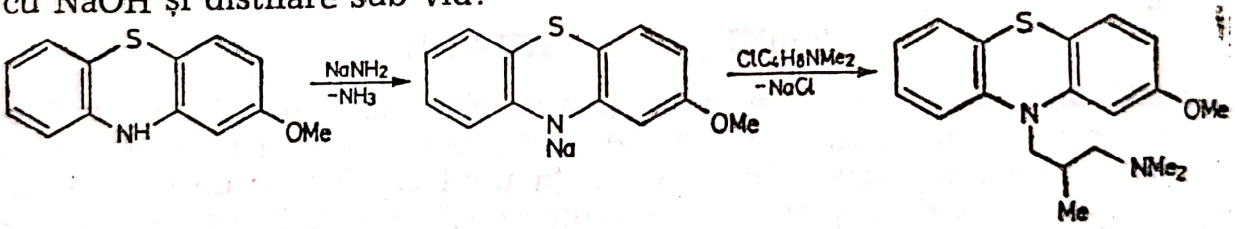
prezența catalizatorului și unui carbonat alcalin, apoi eliminarea ușoară prin hidroliza acidă a grupei protectoare:



Reactivitatea rezorcinei permite utilizarea sa drept agent de arilare a anilinei, cu exces de anilină, la reflux (190—200°C), în prezența acidului sulfanilic drept catalizator, în 2—3 ore. Se elimină anilina prin distilare, scurt timp, la presiune normală, se extrage rezorcina nereacționată cu o soluție de NaOH, iar amina se O-metilează la 40°C cu dimetil-sulfat în fază apoasă-acetonică:

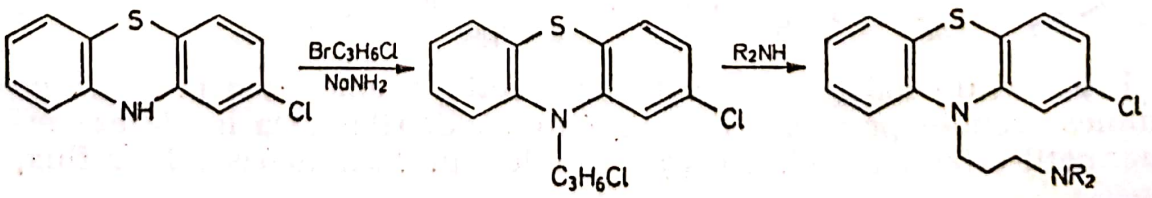


Grefarea catenei laterale se poate face prin introducerea în topitura de fenotiazină a halogenoderivatului corespunzător, dar randamentele nu sunt prea bune. Mult mai avantajoasă este utilizarea amidurii de sodiu cu sodarea prealabilă a fenotiazinei. Aciditatea acesteia face ca în xilen la reflux această protoliză să decurgă rapid. Concomitent cu amidura se poate introduce și halogenoderivatul. Pentru **Clorpromazin** (21), 2-clorfenotiazina reacționează cu 3-dimetilamino-clorpropanul. Pentru **Levomepromazin***, 2-metoxi-fenotiazina în xilen anhidru la reflux, tratată cu amidură va degaja amoniac cu formarea fenotiazinei sodate. După introducerea halogenoderivatului în 15—20 ore de refluxare, halogenoderivatul se consumă, excesul de amidură se distruge cu puțină apă și baza se separă prin trecere succesivă în clorhidrat, extragere cu apă, precipitare cu NaOH și distilare sub vid:



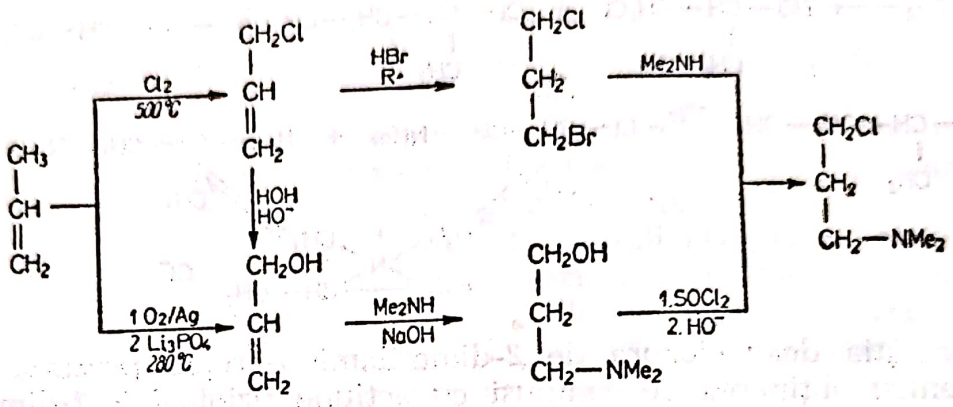
Operațiile multiple necesare pentru obținerea unui grad avansat de puritate a bazei face ca randamentul să fie de numai 60—70%. De altfel în toate procesele de obținere a unor baze de acest tip, purificarea uzuală constă în distilare sub vid, operație ce degradează termic o bună parte din amină (bază) în ciuda vidului avansat (temperaturile de fierbere sunt de circa 200°C la presiunea de 1 torr).

Introducerea în moleculă a altor grupe dialchilaminice se face mai ușor prin metoda aminării finale — construirea catenei în etape —. Această metodă se bazează pe reactivitatea diferită a halogenilor din *1*-brom-*3*-clor-propan, care reacționează mai întâi cu azotul puțin bazic al derivatului fenotiazinic apoi la cel dialchil-aminic:



Utilizând *N*-metil-piperazina rezultă un produs cu efect antivomitiv *(Emetiral*)*, iar cu *4*-hidroxietil-piperazină un foarte activ tranchilizant **(Perfenazin)**.

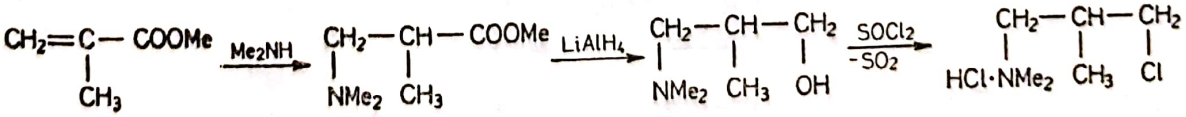
Catenele folosite cel mai frecvent sunt *3*-dialchilamino-propil și *3*-dialchil-amino-*2*-metil-propil. Prima se obține din clorură sau alcool alilic, eventual din *1,3*-propandiol mai greu accesibil. Materia primă este propena, care prin intermediul clorurii de alil sau alcoolului alilic (prin propilen-oxid) la adiție de HBr în condiții peroxidice sau adiția unei amine alifatice în cataliză bazică realizează componenta *n*-propanică. Propandiolul se poate obține prin reducerea cu $LiAlH_4$ a esterului malonic și este mai scump. Cu el tehnologia ar fi mai simplă (tratare cu $SOCl_2$, dimetilamină, din nou $SOCl_2$):



Prima variantă este mai folosită fiind avantajoasă economic, în plus oferind și intermediarul dihalogenat necesar sintezei în etape a catenei.

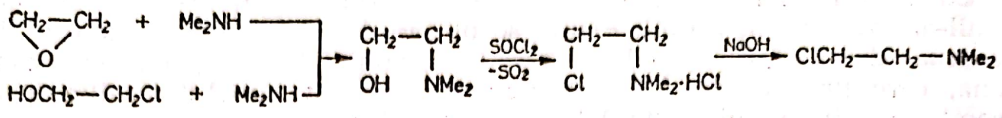
O catenă izobutanică se poate construi din esterul metilacrilic, monomerul polimetacrilatului de metil. Esterul adiționează dimetil-amina la 65—70°C și 3 at în autoclavă, în autocataliză bazică. Sfârșitul reacției se sesizează ușor prin scăderea presiunii în autoclavă (dimetil-amina este un gaz cu p.f. +7°C care se introduce în autoclavă lichid la —5°C). Reducerea energică a esterului cu $LiAlH_4$ în tetrahidrofuran este o reacție puternic exotermă (temperatura se menține prin răcire câteva ore la 65°C). Pentru evitarea aprinderii solventului se lucrează sub curent de azot cu eliminarea rapidă a hidrogenului rezultat din reacția $LiAlH_4$ cu urmele de apă. Se introduce hidrura la —5°C sub agitare energică până la dizolvare în solvent, apoi se adaugă esterul, iar excesul de hidrură se distruge final cu apa introdusă în porții mici. Clorura de *3*-dimetil-amino-*2*-metil-propil se obține sub formă de clorhidrat la tratarea alcoolului cu clorură de tionil în aparatură de sticlă sau emailată, în solvent anhidru.

În procese similare se obțin clorurile de *2*-dimetil-amino-etil și *2*-dimetil-amino-*2*-metil-etil cu care se introduc catene liniare sau ramificate cu 2 atomi de carbon între azotul heterociclic și cel terminal. Compușii obținuți au caracter principal antihistaminic și secundar tranchilizant. Obținerea clorurii de dimetil-amino-etil se face cu etilenoxid sau etilen-

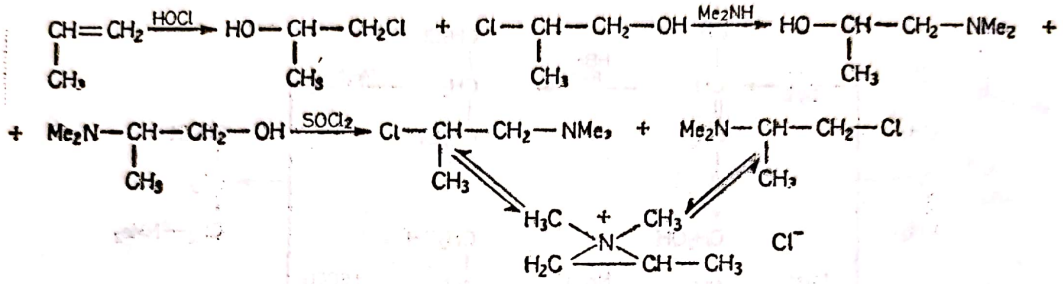


clorhidrină și dimetil-amină în rapoarte aproape stoechiometrice, apoi transformarea alcoolului cu clorură de tionil în cantități puțin peste cele

echimoleculare, în solvent aprotic (toluen, benzen, xilen), la cald. Din masa de reacție precipită clorhidratul care cu soluția apoasă de NaOH se transformă în agentul de alchilare dorit:

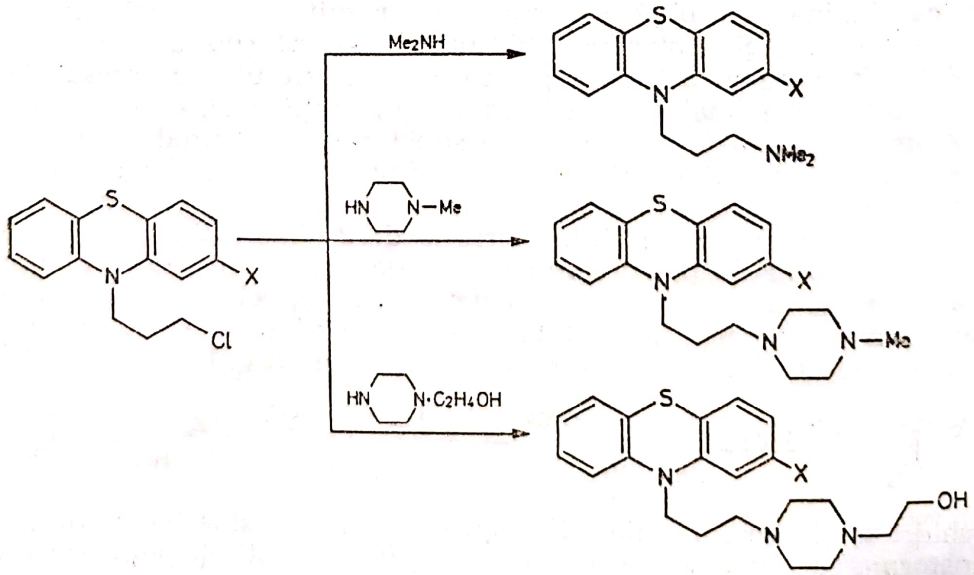


Catena ramificată se construiește cu ajutorul propenei, care în prima etapă se clorurează în fază apoasă, apoi clorhidrina obținută se prelucrează ca și etilenclorhidrina rezultând doi izomeri:



Dintre aceștia doar clorura de *2*-dimetilamino-propil prezintă importanță pentru obținerea de compuși cu acțiune fiziologică, *1*-dimetilamino-*2*-clor-propanul fiind considerat impuritate. Separarea lor este o operație dificilă. S-ar putea realiza prin distilare sub vid. La cald acești izomeri sunt în echilibru prin intermediul sării de amoniu corespunzătoare. Echilibrul este deplasat în favoarea izomerului util. Această izomerizare are loc chiar în timpul procesului de N-alchilare a fenotiazinei când temperatura este de 110—160°C, astfel că în cazul utilizării unuia dintre izomerii puri se va obține un amestec de alchilfenotiazine.

Catenele conținând N-metil-piperazină, N-hidroxietil-piperazină și piperidine se obțin prin sinteza în etape cu utilizarea *1*-brom-*3*-clor-propanului și componenta de reacție corespunzătoare:



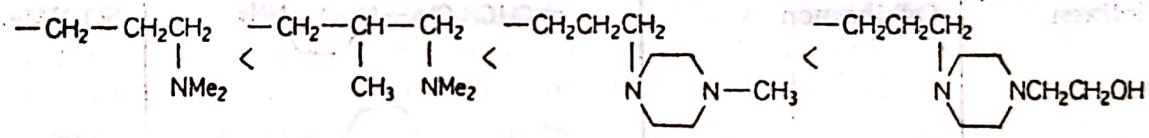
Numărul mare de produse din aceeași clasă se explică prin multitudinea tipurilor de afecțiuni de tip psihotic, solicitând produse cu efecte tranchilizante mai mult sau mai puțin intense alături de efecte sedative, analgezice, antihistaminice, antivomitive etc. Astfel, **Clorpromazinul** (*2*-clor-*10*-dimetilaminopropil-fenotiazină) este un tranchilizant de bază, cu spectru larg de acțiune, indicat în agitația maniacală, delirium tremens, agresivitate infantilă sau forme paranoide, dar care totodată are un intens efect sedativ, sinergetic pentru narcotice și hipnotice și chiar un efect antiemetic (antivomitiv). Ramificarea catenei în **Levomepromazin*** intensifică acțiunea tranchilizantă, dar mărește și activitatea antihistaminică.

Clorpromazinul este considerat etalonul acestei clase, iar introducerea unor alți substituenți în *2* și *10* urmărește în principal intensificarea acțiunii tranchilizante care în seria **Clorpromazin/Triflupromazin/Flufenazin/Tioproperazin** crește în rapoartele 1/2/25/40. De altfel, cu ultimele două produse se obțin performanțe terapeutice spectaculoase: transformarea schizofrenicilor în bolnavi sociabili, apți a fi tratați cu produse mai puțin energice (**Flufenazin**) și chiar îmbunătățirea situației unor bolnavi cu psihoze sau arierați mintali (**Tioproperazin**).

Introducerea de substituenți în altă poziție decât *2* a nucleului fenotiazinic este mult mai puțin eficientă. Efectul fiziologic maxim îl au substituenții atrăgători de electroni. Efectul tranchilizant crește în seria *10*-dialchil-amino-propil-fenotiazinele *2*-substituite astfel:

$$OMe < H < Cl < CF_3 < SO_2NMe_2$$

Efectul catenei este de asemenea decisiv pentru eficiența produsului și crește în seria:



iar toxicitatea scade în aceeași serie. Aceste corelări calitative duc la concluzia că eficiența și lipsa de toxicitate a produselor din această serie sunt funcție atât de substituenții din *2* cât și de catena din *10* într-o dependență complexă.

Scurtarea catenei de la 3 la 2 atomi de carbon între cei doi atomi de azot duce la efecte antihistaminice și sedative, dar nu se poate face o demarcație netă între acțiunile acestor produse: **Levomepromazin**™ cu catenă ramificată izobutilică este un bun tranchilizant, dar și un foarte puternic antihistaminic, iar **Prometazin** cu catenă izopropilică este un antihistaminic și sedativ foarte bun dar și cu pregnante calități tranchilizante, hipnotice și antivomitive.

Modificarea nucleului fenotiazinic prin introducerea unui azot, ca în *1*-aza-promazin (**Protipendil,** *Dominal*), duce la un produs ușor tolerat și cu un spectru larg de acțiune hipnotic și analgezic, dar recomandat doar în forme minore ale bolii.

Esterificarea cu acid oenantic (*n*-heptanoic) a grupei OH terminale a derivaților piperazinici oxietilați dă forme cu timp lung de acțiune (retard, depot) ca enantatul de **Perfenazin** *(Decental)* și decanoat de **Flufenazin** *(Moditen depot, Dapotum).*

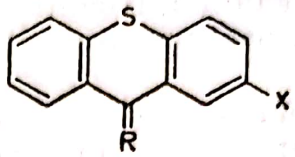
Scanned with OKEN Scanner

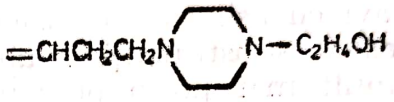
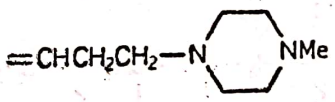
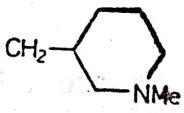
1.4.1.2. Tioxantene

Eficiența fenotiazinelor a inițiat cercetări în clase apropiate structural, cercetări în care se sintetizează structuri cu diverse modificări ale ciclului fenotiazinic. Demne de atenție prin acțiunea complexă și de lungă durată sunt tioxantenele (tab. 1.6). Au spectru mediu de acțiune, sunt

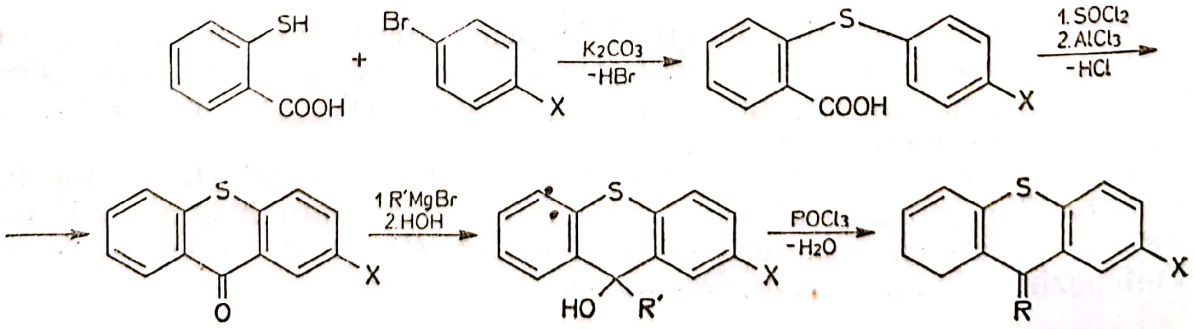
TABELUL 1.6.

Tranchilizante tioxantenice



D.C.I.	*Denumire comercială*	R	X
Clorprotixen	Taractan, Truxil	$=CHCH_2CH_2NMe_2$	Cl
Clopentixol	Ciatyl		Cl
Zuclopentixol	Sedanxol, Clopixol	— „ —	Cl
Flupentixol	Fluanxol	— „ —	CF_3
Tiotixen	Orbinamon		SO_2NMe_2
Metixen	Tremarit, Spasmenzyme+		H

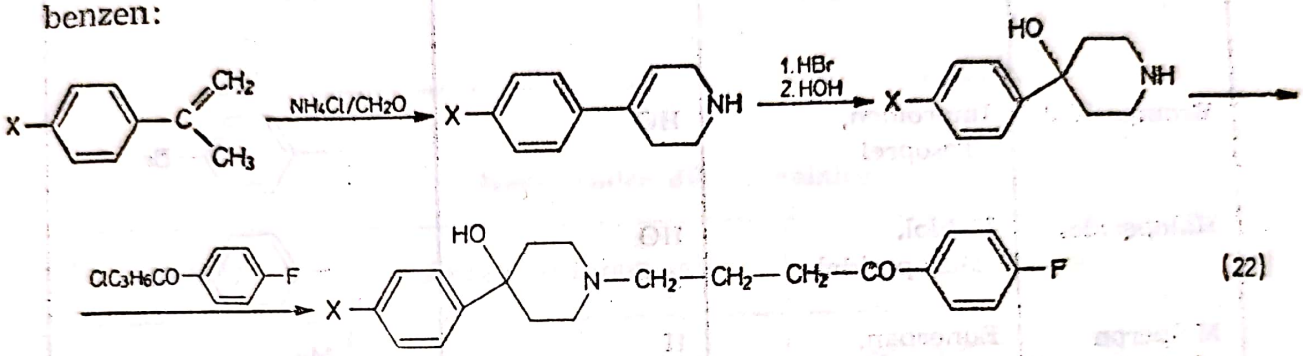
medicamente foarte utile în tratament ambulator, au acțiune anxiolitică și antidepresivă, un minim efect hipnotic-sedativ. Se recomandă în depresiuni, anxietăți, în schizofrenie paranoidă apatoabulică. Pentru obținerea heterociclului se apelează la reacția Friedel-Crafts a unei cloruri acide sau ciclizarea deshidratantă cu acid sulfuric, iar cetona obținută cu un compus organo-magnezian și deshidratarea hidroxiderivatului dă tioxantena corespunzătoare. Și aici se obțin forme retard prin esterificarea hidroxilului terminal cu acid decanoic (**Flupentixol** *depot*):



1.4.1.3. Butirofenone

Butirofenonele sunt neuroleptice foarte puternice introduse după 1958 în tratamentul psihozelor cronice grave ca schizofrenia și psihopatiile agresive. Ele cumulează totdeauna și efecte sedative. Sunt utile, mai ales, pentru sedare psihomotorie înaintea intervențiilor chirurgicale, de asemenea în psihopatii agresiv-iritabile, schizofrenii și agitație maniacală.

Haloperidolul (22) este γ(*4*-clorfenil-*4*-hidroxi-piperidino)*p*-fluor-butirofenona și se obține din condensarea *p*-fluor-butirofenonei ω-clorurate, la 110°C, în toluen, cu un derivat piperidinic sau dehidropiperidinic *4*-substituit. Acesta din urmă rezultă la ciclizarea cu amoniac și formaldehidă a α-metilstirenului *p*-substituit cu clor, metil, benzimidazolonil etc. Componenta de N-alchilare rezultă din acid γ-hidroxibutiric transformat în clorură cu $SOCl_2$ și condensat Friedel-Crafts cu fluorbenzen:



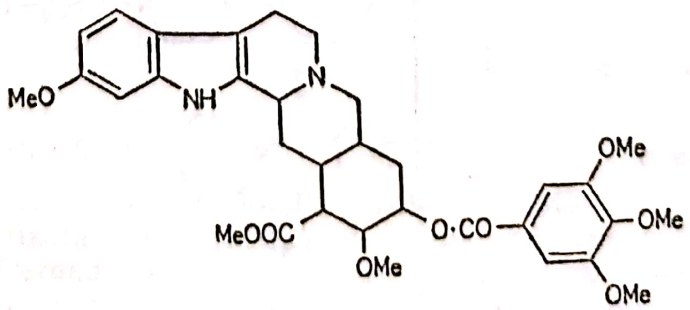
Principalele preparate butirofenonice și înrudite sunt date în tabelul 1.7.

1.4.1.4. Alte tranchilizante majore

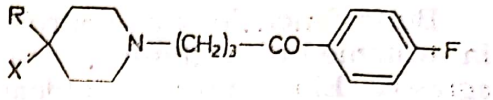
O categorie aparte o formează derivații *11*-piperazino-dibenzoepinici indicați în psihoze schizofrenice ciclice. Aceștia sunt toxice hematopoetice și retiniene și în unele țări sunt prohibiți (tab. 1.8).

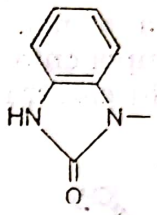
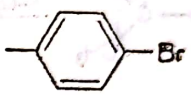
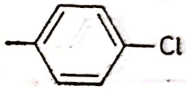
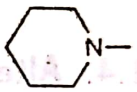
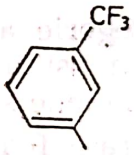
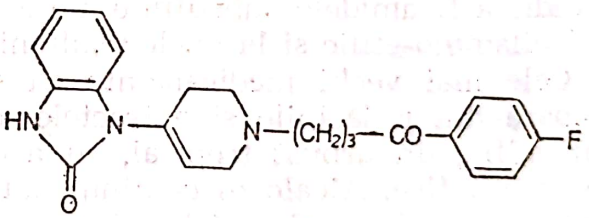
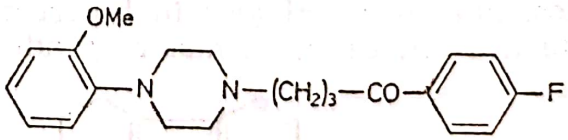
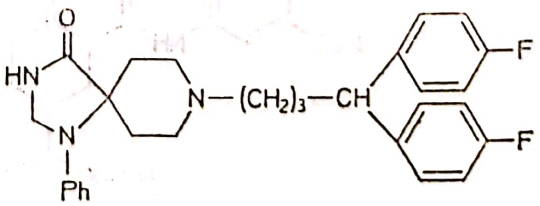
Preparate foarte energice, utile în schizofrenii acute și cronice s-au dovedit a fi amidele substituite ale acidului anisic, la azot cu un radical dialchilamino-etilic și la nucleu sulfonilate (tab. 1.9).

Cele mai vechi medicamente cu efecte sedative și antipsihotice se prepară din rădăcinile și extractele de rădăcini din unele specii de Rauwolfia, un arbust tropical, cu activitate cunoscută încă din textele hinduse antice. Alcaloizii conținuți au efecte sedative și hipnotice, hipotensive și antipsihotice. Administrarea în diverse psihoze, în alcoolism și toxicomanii, dar mai ales în hipertensiune a devenit în ultimul timp o practică din ce în ce mai răspândită, iar în laboratoare s-au efectuat



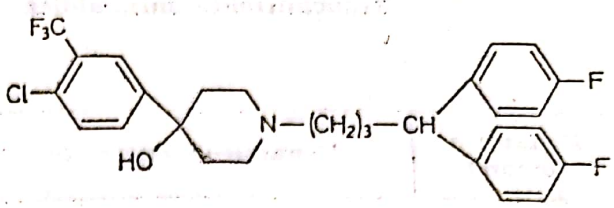
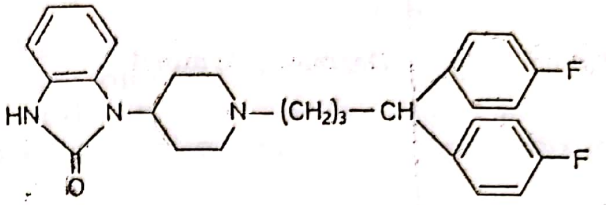
Tranchilizante butirofenonice și înrudite



Denumire comună	*Denumire comercială*	X	R
0	1	2	3
Benperidol	Frenactyl, Glianimon	H	
Bromperidol	Impromen, Tesoprel	HO	
Haloperidol	Haldol, Duraperidol	HO	
Melperon	Eunerpan, Flubuperon	H	Me
Pipamperone	Dipiperon, Piperonil	H_2NCO	
Trifluperidol	Triperidol	HO	
Droperidol	Droleptan, Dehidro-benzperidol		
Fluanison	Sedalande		
Fluspirilen	Imap		

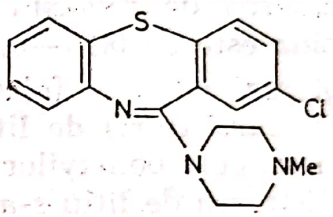
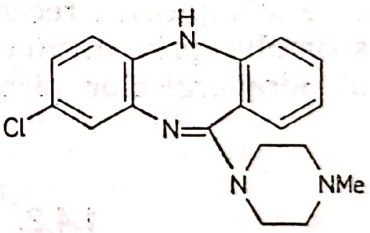
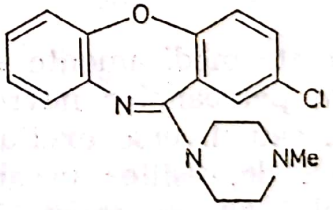
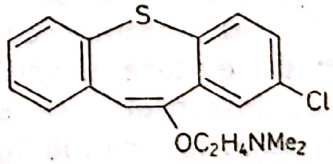
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1.7. (continuare)

0	1	2	3
Penfluridol	Semap, Longoperidol		
Pimozid	Orap, Opiran		

TABELUL 1.8.

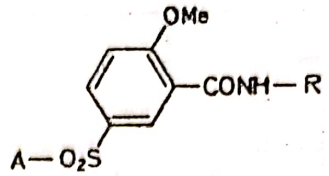
Neuroleptice dibenzoepinice

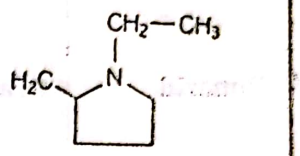
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Clotiapin	Etumine	
Clozapin	Leponex, Clozaril	
Loxapin	Loxapac	
Zotepin	Nipolept	

sintezele principalilor alcaloizi. Dintre aceștia sunt folosiți **Reserpina** comercializată sub diferite denumiri *(Raunervil*)* și **Reserpinina** *(Rescinamin, Detensitral)* în care locul acidului trimetoxibenzoic este luat de trimetoxicinamic. Alături de acestea se utilizează și preparate brute,

Scanned with OKEN Scanner

Tranchilizante anisamidice



Denumire comună	*Denumire comercială*	A	R
Sulpirid	Dogmatil, Arminol	H_2N	
Sultoprid	Barnetil	Et	— „ —
Tiaprid	Equilium, Tiapridal	Me	$C_2H_4NEt_2$

ca pulberea de rădăcini de Rauwolfia serpentina al cărui conținut în reserpină este de 0,15—0,20%.

Tot mai mult se folosesc **carbonatul** *(Teralithe, Hypnorex)* și **gluconatul** *(Neurolitium)* **de litiu.** S-a pornit de la constatarea epuizării acestuia în sângele bolnavilor de psihoze maniaco-depresive înaintea crizelor. Administrarea de litiu s-a dovedit eficientă în aceste cazuri având și calitatea de a împiedica recăderile în depresii. Se pare că acționează asupra transportului prin membrana celulei nervoase a sodiului și în metabolismul adrenergicelor pirocatehinice, reducând excitabilitatea neuronală.

1.4.2. TRANCHILIZANTE MINORE

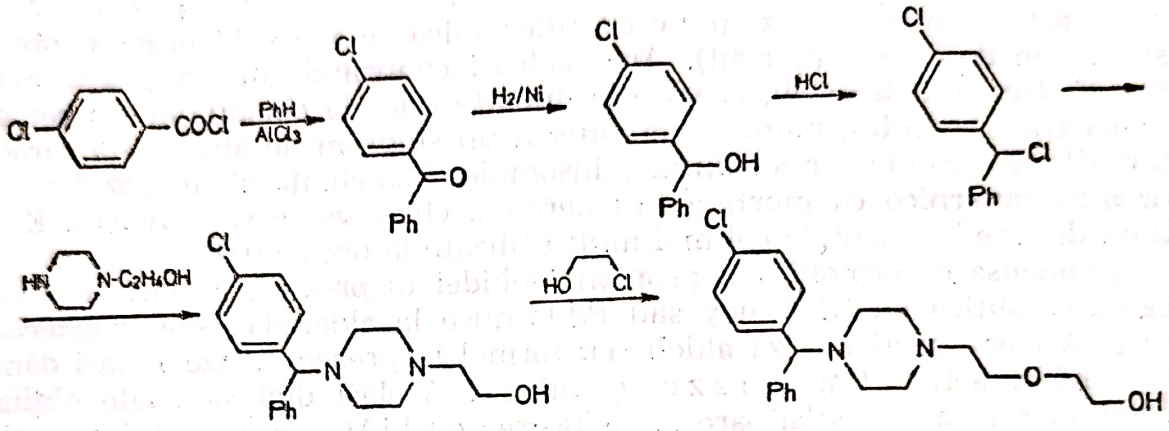
Aceste medicamente au o acțiune de liniștire psihică (efect ataractic) asupra persoanelor nevrotice care prezintă stări de tensiune, neliniște, teamă sau diverse excitații psihice. În genere se administrează în combaterea depresiilor ușoare și nevrozelor minore atât de caracteristice secolului nostru, în stări emoționale din cele mai diverse. Din păcate pacienții au tendința ca prin automedicație să-și asigure un „confort psihic" de evitare a grijilor și problemelor, confort anormal astăzi, ce poate fi interpretat ca semn de aberație mintală. Prezintă două mari dezavantaje: determină toleranță, obișnuință și chiar dependență de drog și reduce reacțiile psihomotorii și atenția (se evită administrarea la persoanele a căror profesie implică concentrarea și reflexe rapide: dispeceri, șoferi, piloți etc.).

Produsele din această categorie se încadrează în clasa derivaților difenilmetanici, derivați ai alcoolilor alifatici și ai benzodiazepinelor.

Scanned with OKEN Scanner

1.4.2.1. Derivații difenilmetanici

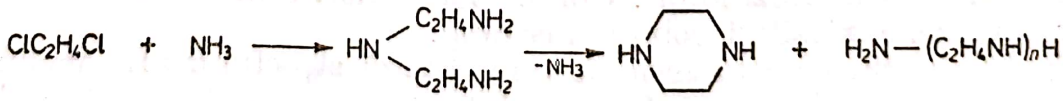
Derivații difenil-metanici sunt reprezentați de **Hidroxizin*** *(Atarax)* și **Benactizin.** Deși au o acțiune în bună măsură asemănătoare tranchilizantelor fenotiazinice, componenta principală a efectului este cea anxiolitică și antipsihotică. În plus potențează narcoticele, hipnoticele, analgezicele și sunt potențate de fenotiazine. Hidroxizinul* este indicat în nevroze și anxietate, emotivitate și boli alergice, contraindicat în sarcină, bine tolerat și nu dă obișnuință. În timpul tratamentului se interzice consumul alcoolului. Este clorhidratul *1*(*p*-clorbenzhidril)-*4*(*2*-hidroxietoxi-etil) piperazinei și rezultă la refluxarea în xilen, în prezența carbonatului de sodiu, a clorurii de *p*-clorbenzhidril cu N-hidroxietil-piperazina, apoi prelungirea catenei cu etilenoxid sau etilen-clorhidrină. Clorura de benzhidril se obține printr-o reacție Friedel-Crafts, reducerea



catalitică sau cu amalgam de sodiu a cetonei și înlocuirea mobilei grupe OH a benzhidrolului cu HCl concentrat.

Faza de reducere și N-alchilare necesită un riguros control. O reducere mai energică (ridicarea temperaturii la reducerea catalitică sau reducerea cu Zn în mediu acid) duce direct la hidrocarbură. Reactivitatea grupei OH face posibilă eterificarea benzhidrolului ca și prezența hidracidului (prin intermediul clorurii). Alchilarea piperazinei cu cantități echimoleculare de etilen clorhidrină are rolul de a împiedica grefarea radicalilor benzhidril la ambii atomi de azot. În această etapă, ca și în cea de prelungire a catenei, utilizarea etilenoxidului foarte reactiv în cataliză bazică este mai puțin indicată, datorită pericolului polietoxilării ușor de realizat la aceste structuri cu bazicitate avansată.

Piperazina, materie de primă importanță pentru multe clase de medicamente, rezultă alături de etilendiamină, dietilentriamină, trietilentetramină etc., la reacția *1,2*-diclor-etanului cu amoniac, în fază gazoasă, în reactoare tubulare sau în autoclave la 150°C, în prezența unui catalizator de Ni, cu amoniac în mare exces:



Prin același procedeu, dar utilizând etilenclorhidrină, se obțin etanolaminele, importanți intermediari pentru produse tensioactive și catalizatori în industria organică de sinteză.

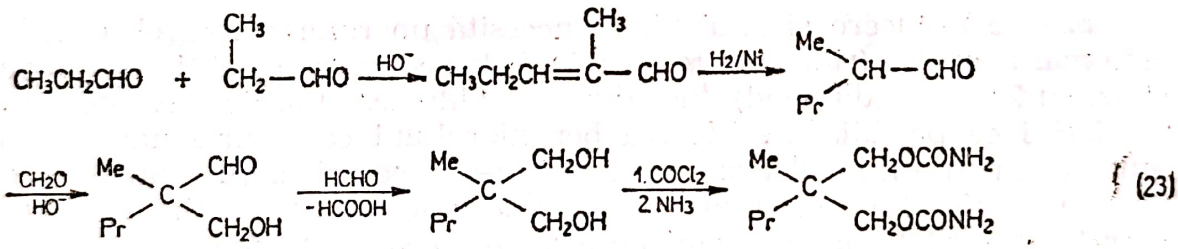
Scanned with OKEN Scanner

Tratarea acidului benzilic (rezultat la hidroliza cianhidrinei benzofenonei sau la încălzirea benzoinei cu NaOH) sau a unui derivat funcțional al său cu clorură de 2-dietilaminoetil sau alcoolul corespunzător dă **Benactizin** (benzilat de dietilamino-etil), un produs ce diminuează reacțiile vegetative ce însoțesc emoțiile. Se folosește întotdeauna asociat cu un tranchilizant mai energic.

1.4.2.2. Derivații propandiolului

Efectul sedativ al alcoolilor este bine stabilit, de asemenea intensificarea acțiunii hipnotico-sedative la carbamoilarea grupei hidroxilice. Unii carbamați s-au dovedit foarte utili în nevroze. **Meprobamatul*** (*Carbaxin*, 23) este dicarbamatul *2*-metil-*2*-propil-*1,3*-propandiolului. Se recomandă în excitabilitate, hiperemotivitate, insomnii, anxietate, eventual în curele de dezalcoolizare. Face să crească intoleranța la alcool, a cărui acțiune o potențează (cu o cantitate mică de alcool ingerată se obțin simptome de alcoolism acut). Are aceleași contraindicații ca și Hidroxizinul*. Deși sedativ slab, la cure prelungite duce la obișnuință. La retragerea tratamentului, bolnavul manifestă un sindrom de abstinență caracteristic: depresiune, irascibilitate, insomnie, inapetență și, în cazul unor droguri puternice ca morfina sau heroina, chiar vome și convulsii. Este unul din medicamentele cel mai mult utilizate la ora actuală.

Condensarea crotonică a propionaldehidei în prezența NaOH și reducerea catalitică cu Ni-Raney sau Pd/C duce la aldehida 2-metil-valerianică. Aceasta condensează aldolic cu formol în prezența bazelor tari dând un diol (reacția Cannizzaro mixtă). Același diol se poate obține printr-o cale mai costisitoare la reducerea cu $LiAlH_4$ a esterului malonic corespunzător. Prin una din posibilitățile cunoscute (de exemplu, cu fosgen în exces apoi cu amoniac) se obține carbamatul:



(23)

Prin introducerea unei grupe izopropilice la unul din resturile carbamice rezultă **Carisoprodolul** cu acțiune spasmolitică mai clar exprimată.

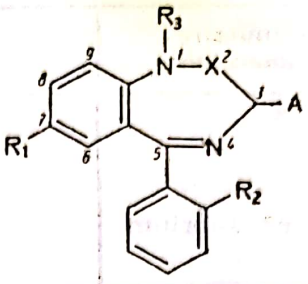
1.4.2.3. Benzodiazepine și compuși înrudiți

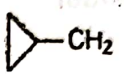
Grupa cea mai masivă de medicamente anxiolitice (tranchilizanți minori) este cea benzodiazepinică. Produse relativ noi, foarte eficiente, introduse în fabricație și la noi în țară, au o intensitate de acțiune mai slabă decât a derivaților fenotiazinici, dar mai puternică decât a Meprobamatului* și Hidroxizinului*. Curent sunt folosite în combaterea diverselor nevroze, anxiozități, fobii și insomnii.

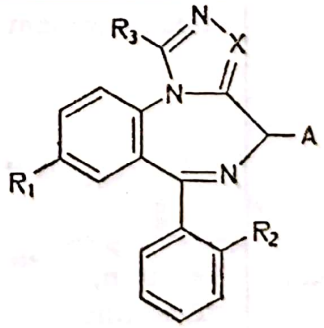
Produsele din această serie se diferențiază structural prin modificări operate pe ciclul diazepinic. Grupele introduse sunt alchil la N^1, hidroxil și carboxil în *3*, oxo și tiono în *2*, iar în cele două nuclee benzenice în 7 apar grupe de Cl și nitro, iar în poziția *orto* a fenilului din 5 se poate grefa fluor sau clor (tab. 1.10). Nucleul benzenic din benzoazepină se

Scanned with OKEN Scanner

Benzodiazepine și compuși înrudiți

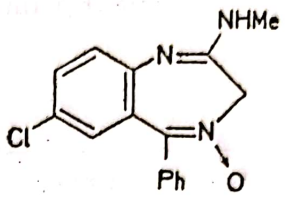
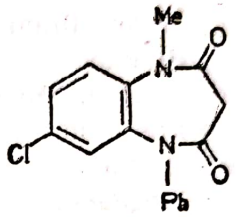
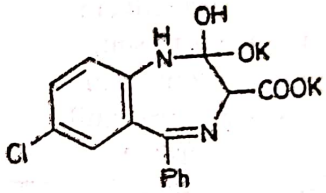
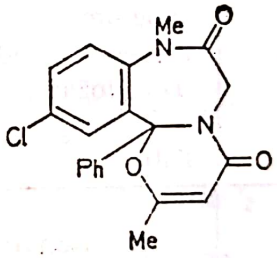
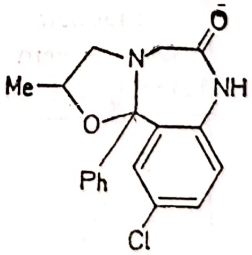
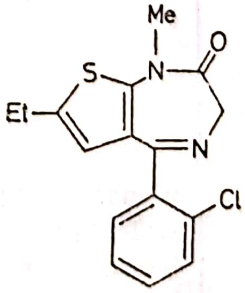


Denumire comună	*Denumire comercială*	R_1	R_2	R_3	X	A
Nordazepam	Nordaz, Tranxillium	Cl	H	H	CO	H
Medazepam	Rudotel	Cl	H	Me	CH_2	H
Diazepam*	Valium, Novazam	Cl	H	Me	CO	H
Prazepam	Lysanxia, Demetrin	Cl	H		CO	H
Nitrazepam*	Mogadon, Radedorm	O_2N	H	H	CO	H
Temazepam	Normison, Romestan	Cl	H	Me	CO	OH
Oxazepam	Azutranquil, Seresta	Cl	H	H	CO	OH
Clonazepam	Rivotril, Klonopin	O_2N	Cl	H	CO	H
Lormetazepam	Ergocalm, Loretam, Noctamid	Cl	Cl	Me	CO	OH
Lorazepam	Temesta, Prodorm Duralozam,	Cl	Cl	H	CO	OH
Metaclazepam	Talis	Br	Cl	Me	$CHCH_2OMe$	H
Flunitrazepam	Noriel, Rohypnol	O_2N	F	Me	CO	H
Flurazepam	Dalmadorm, Staurodorm	Cl	F	$C_2H_4NEt_2$	CO	H
Quazepam	Doral, Dormalin	Cl	F	CH_2CF_3	CS	H

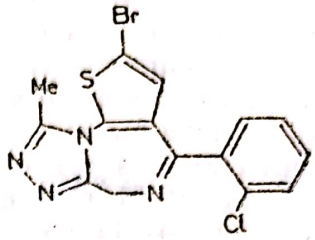
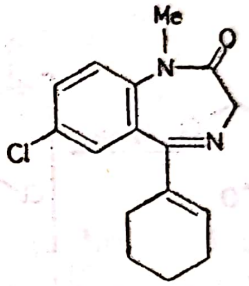
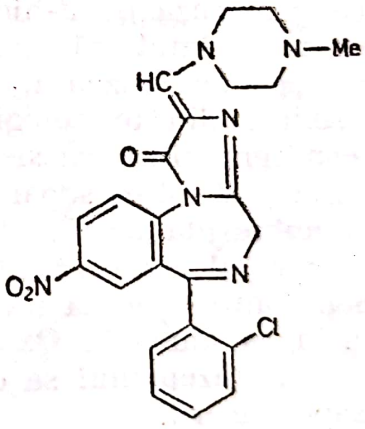
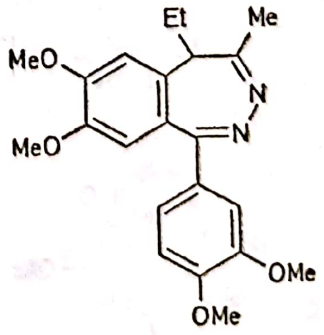


Alprazolam	Xanax, Tafil	Cl	H	Me	N	H
Triazolam	Halcion	Cl	Cl	Me	N	H
Estazolam	Nuctalon, Prosom	Cl	H	H	N	H
Midazolam	Versed, Hypnovel	Cl	F	Me	CH	H

Scanned with OKEN Scanner

Denumire comună	*Denumire comercială*	*Structură*
Clor-diazepoxid	Napoton*, Librium	
Clobazam	Urbanyl, Frisium	
Clorazepat	Tranxen, Noctran	
Ketazolam	Contamex	
Oxazolam	Tranquit, Oxazolazepam	
Clotiazepam	Veratran, Trecalmo	

Scanned with OKEN Scanner

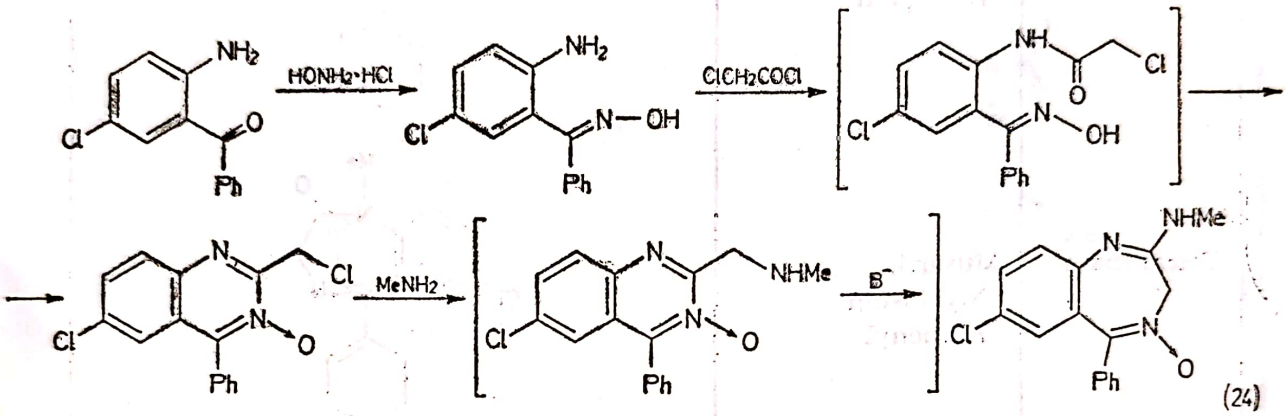
Denumire comună	*Denumire comercială*	*Structură*
Brotizolam	Lendormin, Lendorm	
Bromazepam	Lexomil, Lectopam	
Tetrazepam	Musaril, Myolastan Ambenyl	
Loprazolam	Havlan, Sonin	
Tofisopam	Seriel	

Scanned with OKEN Scanner

poate înlocui cu cel oxazolic, tiazolic, triazolic, iar ciclul azepinic se poate condensa cu unul benzenic, piranic, tiofenic sau pirolic.

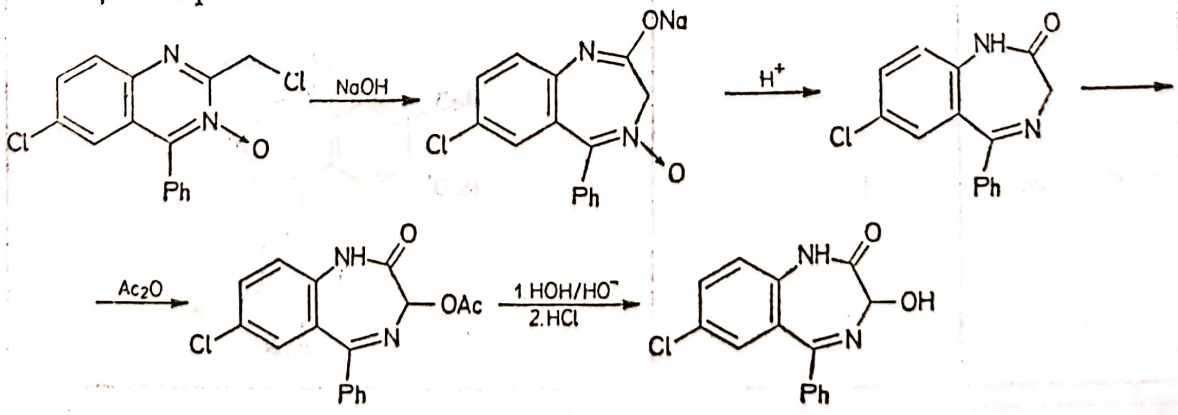
Capul de serie este **Clordiazepoxidul** (*Napoton**, 24), care se găsește în multe anxiolitice sub formă de clorhidrat sau bază liberă. Este 7-clor-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid. Utilizarea sa pe scară largă se datorește faptului că nu are efect hipnotic sau anticonvulsivant și nu diminuează capacitatea intelectuală în timpul tratamentului.

Structura aparent complexă se obține printr-o sinteză relativ simplă. 2-Amino-5-clor-benzofenona se transformă în oximă prin refluxare în soluție etanolică 20—24 ore cu clorhidrat de hidroxilamină, neutralizare finală cu bicarbonat și precipitare în apă. Tratarea oximei cu clorură de cloracetil în AcOH la 45—50°C și precipitare în apă-acetonă duce la derivatul 2-clormetil-chinazolinic stabil, care se separă și se usucă. Acesta cu o soluție metanolică 20% metilamină la 50°C, în autoclavă timp de câteva ore (până la scăderea presiunii interioare) dă derivatul metilaminat care se transpune rapid în mediu bazic la benzodiazepin N-oxid:

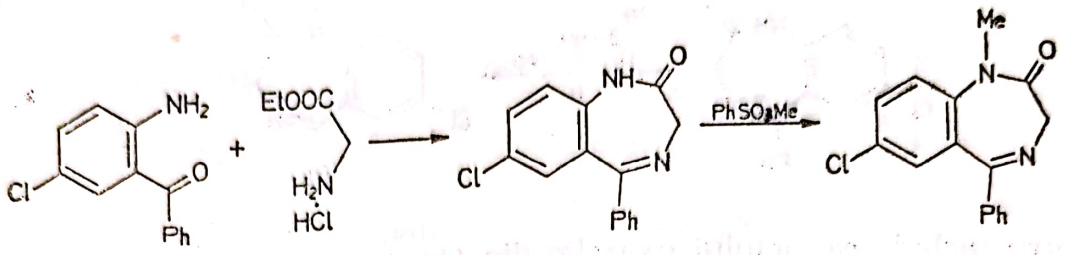


(24)

Studiindu-se metabolizarea in vivo a Clordiazepoxidului s-a descoperit că trece prin faza de 3-hidroxi-diazepin-2-onă. S-a sintetizat acest derivat și s-a constatat că are toleranță sensibil ameliorată față de *Napoton**. Se comercializează ca **Oxazepam***. Trecând derivatul 2-clormetil-chinazolinic din tehnologia anterioară în mediu alcalin acesta suferă concomitent hidroliză și transpoziție cu lărgire de ciclu. În mediu apos acid precipită și se separă diazepin-2-ona, care în mediu anhidru toluenic cu anhidrida acetică la 90—110°C dă repede, printr-o reacție exotermă, derivatul 3-acetoxilat cu randament de circa 90%. Hidroliza alcalină cu o soluție apoasă metanolică de NaOH urmată de precipitare în mediu acid, conduce la **Oxazepam*** cu randament și concentrație peste 96%. Și **Lorazepamul** se obține pe aceeași cale a acetilării N-oxidului și a saponificării.

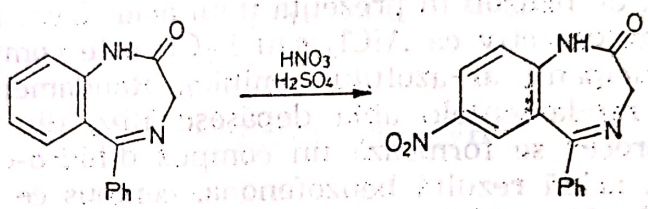


Când se procedează la ciclizarea cu ester glicocolic în mediu de piridină la 80—100°C, 10—15 ore, rezultă direct benzodiazepinona. Cu benzensulfonat de metil se face N^1-metilare și la 40—45°C în mediu alcoolic-apos alcalin rezultă 7-clor-*1,3*-dihidro-*1*-metil-*5*-fenil-*1,4*-benzodiazepin-2-onă: **Diazepam*** (25).

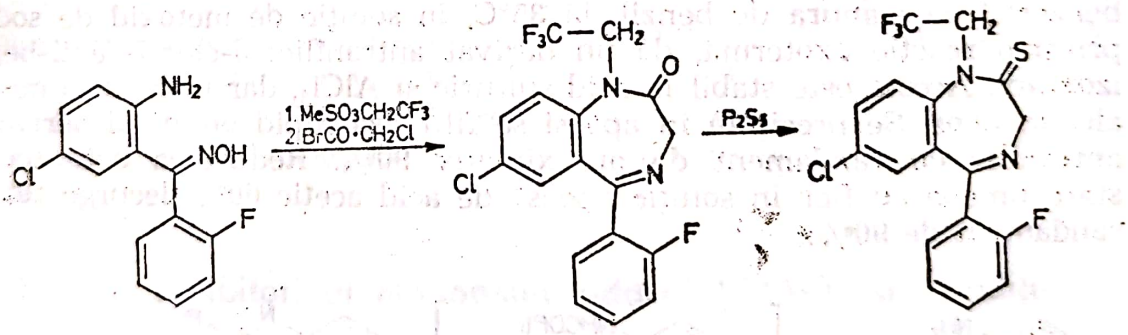


(25)

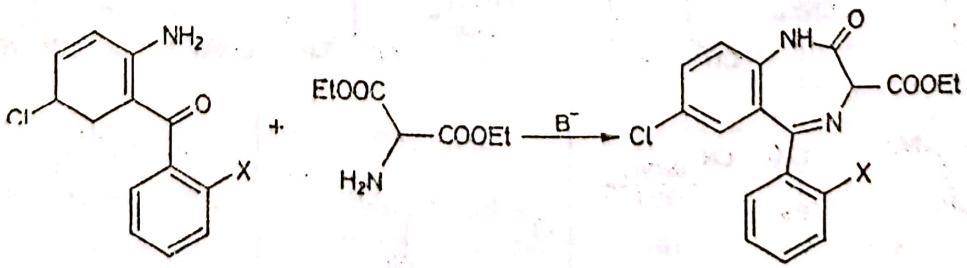
Grupa 7-nitro în **Nitrazepam*** și **Flunitrazepam** se introduce prin nitrare directă a benzodiazepinonei cu amestec sulfonitric de 2—4% apă sau KNO_3 și acid sulfuric concentrat la 25°C, apoi precipitare prin turnare peste apă și gheață.



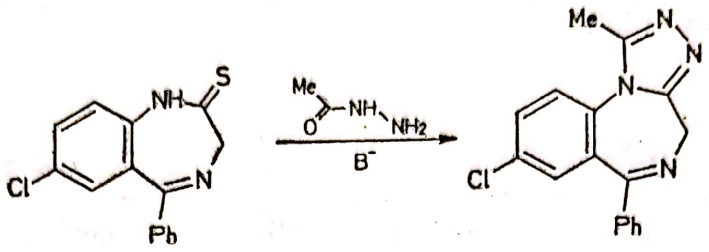
N^1-alchilarea se realizează cu agenții cunoscuți: bromură de ciclopropilmetil (**Prazepam**), clorură de dietilamino-etil (**Flurazepam**) sau metan sulfonat de trifluoretil **(Quazepam).** În ultimul caz se procedează la tionare beneficiind de caracterul nucleofil al carbonilului lactamei:



Introducerea grupei carboxilice în poziția *3* se face prin utilizarea amino-malonatului de etil în ciclizarea epinei, ca în sinteza sării sau esterului (**Clorazepat, Loflazepat**). Cu ester malonic rezultă **Clobazam.**



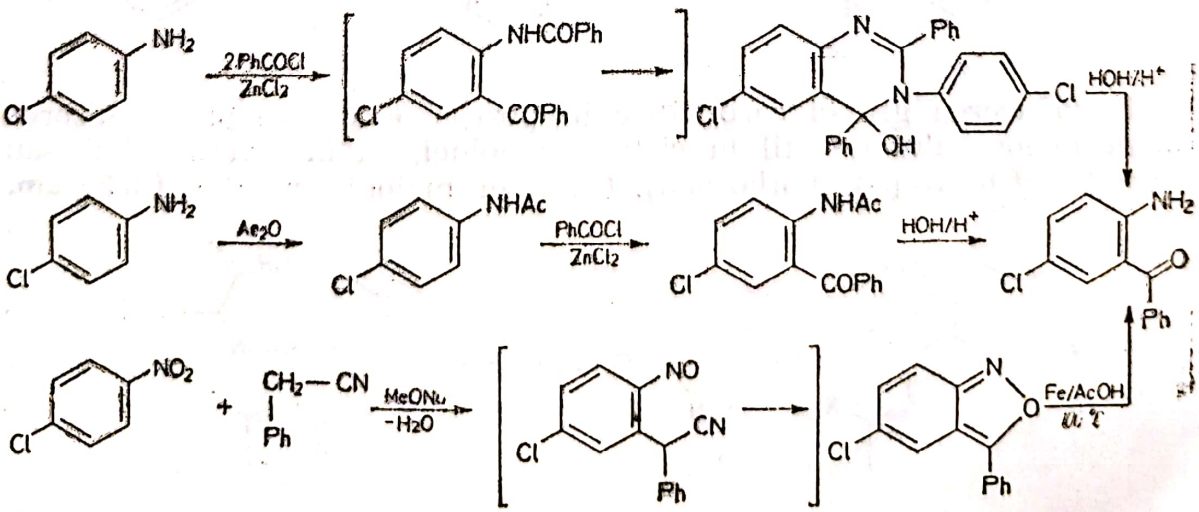
Produsele cu caracter hipnotic și narcotic cu structură triazolo-benzodiazepinică se obțin prin condensarea cu hidrazidă acetică a 2-amidinei sau 2-tionei; ca în **Estazolam**:



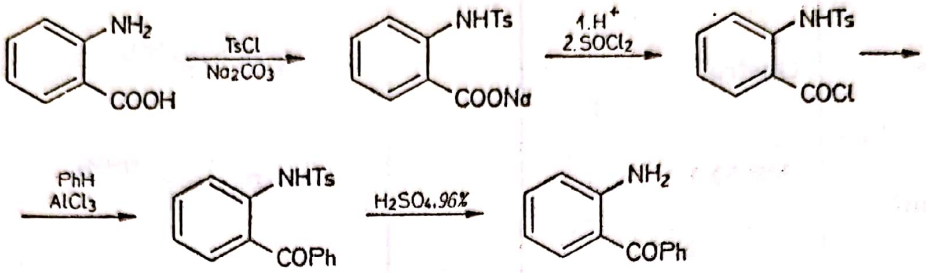
Pentru închiderea ciclului oxazolic din Oxazolam se tratează cu propanol-amină produsul de condensare al amino-benzofenonei cu clorură de clor-acetil, iar pentru ciclul oxazinic din Ketabolam, benzodiazepina este tratată cu dicetenă sau esterul acetil-acetic echivalent.

Problema cheie în toate aceste tehnologii este obținerea amino-benzofenonei. Aceasta se face prin reacție Friedel-Crafts din *p*-cloranilină și clorură de benzoil în prezența unui acid Lewis slab cum este $ZnCl_2$ (un catalizator activ ca $AlCl_3$ sau $FeCl_3$ este complet inactivat de electronii neparticipanți ai azotului aminic). Randamentele sunt slabe. Chiar la 250°C randamentele abia depășesc 15% din cauza N-acilării inevitabile. În proces se formează un compus dihidro-chinazolinic, prin a cărui hidroliză acidă rezultă benzofenona, compus ce limitează randamentul teoretic la 50%. Utilizarea aminei acilate are avantajul ridicării randamentului la 30%, dar hidroliza acetil-amino-benzofenonei ridică probleme deosebite din cauza insolubilității în mediile de hidroliză obișnuite. O viteză de hidroliză acceptabilă industrial se realizează cu un amestec de acid sulfuric și acetic la 130—140°C.

O metodă spectaculos de bună este cea „antranilică". *p*-Nitro-clorbenzenul cu cianura de benzil, la 35°C, în soluție de metoxid de sodiu, printr-o reacție exotermă, dă un derivat antranilic: 5-clor-7-fenil-benzizoxazol. Acesta este stabil la acid sulfuric și $AlCl_3$, dar instabil în mediu alcalin apos. Se precipită în apă și se filtrează rapid obținând derivatul antranilic cu randament de aproximativ 90%. Reducerea acestuia în stare umedă cu fier în soluție apoasă de acid acetic 60% decurge tot cu randament de 90%:



De altfel, nici 2-amino-benzofenona nu se obține cu randamente mai bune prin reacție Friedel-Crafts. Acidul antranilic se protejează prin tosilare în mediu carbonat alcalin la 60°C cu randament de 62%. Prin refluxare în clorură de tionil se transformă în clorura acidă (excesul de $SOCl_2$ se recuperează prin distilare), care în mediu benzenic la reflux, cu $AlCl_3$ dă tosil-amino-benzofenona:



Din cauza solubilității reduse hidroliza are loc doar în acid sulfuric concentrat. Reacția decurge la 60°C aproximativ într-o oră, cu randament în amino-benzofenonă față de acidul tosil-antranilic de numai 60%.

1.4.3. ANTIDEPRESIVE

Medicamentele antidepresive (timoleptice, psihotonice, psihostimulanți, stimulanți ai bunei dispoziții) acționează în stările psihice depresive de tipul melancoliei și sunt fără acțiune asupra persoanelor sănătoase. Împreună cu psihoanalepticele (stimulanți centrali) formează o categorie de medicamente cu caracter de la antidepresiv la stimulant cu trecere gradată de la o categorie la alta. Se folosesc împotriva oboselii cronice, melancoliilor depresive, pentru stimularea tonusului psihic și în dopajul animalelor și sportivilor de performanță.

Se disting două categorii de produse: inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) și antidepresivele triciclice alături de psihotonice și cerebrotrofice diverse.

1.4.3.1. Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) și înrudiții

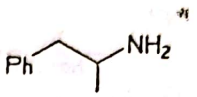
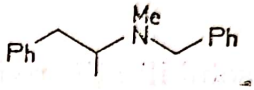
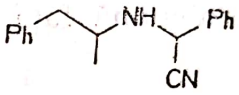
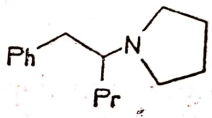
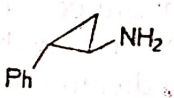
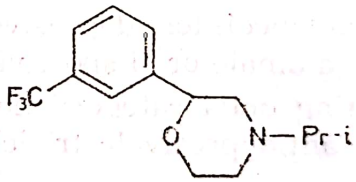
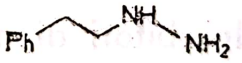
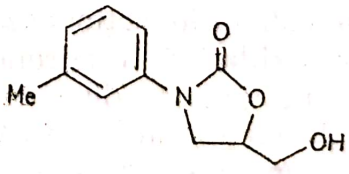
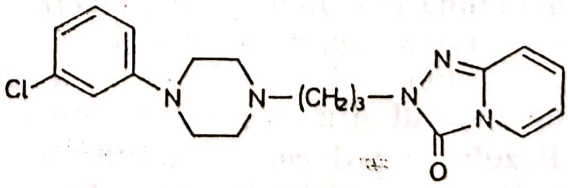
Această categorie acționează împotriva enzimelor de degradare prin desaminare oxidativă a adrenergicelor, astfel provocând o senzație de creștere a energiei, de dispariție a oboselii, de combatere a durerii morale. Primele cunoscute au fost amfetaminele folosite în al doilea război mondial în ambele tabere de beligeranți, de piloții atât de solicitați. **Amfetamina** (26, *Benzedrin**, *Obetrol*) este *1*-fenil-2-propilamină. Stimulează energia pentru scurtă durată prin acțiune centrală, mărește presiunea sistolică și diastolică, dilată bronhiile, dar la o folosire sistematică scade apetitul și mărește irascibilitatea.

Rezultă la reducerea catalitică a fenil-acetonei în prezență de amoniac sau alte structuri bazice aminate, sau pe căi mai complicate, prin redu-

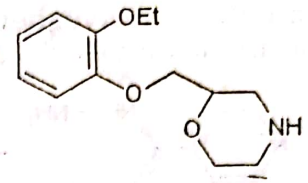
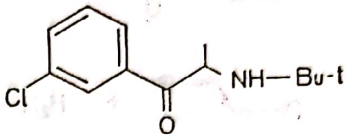
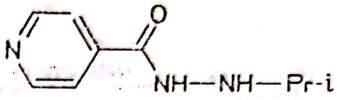
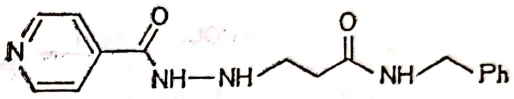
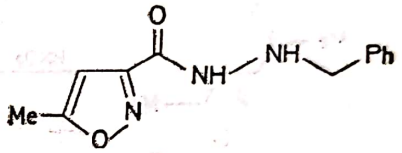
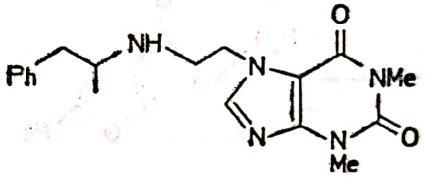
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1.11.

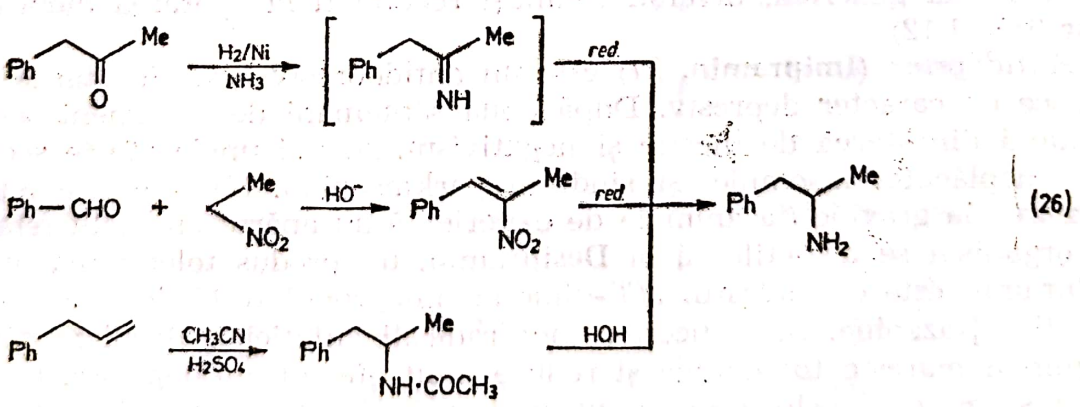
Antidepresive aminice, hidrazinice, amidice, și hidrazidice

Denumire comună	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Amfetamin	Obetrol	
Metam-fetamină	Desoxyn	
Benz-fetamin	Didrex	
Amfetami-nil	AN 1	
Prolintan	Promotil, Catovit	
Tranilcypro-mine	Parnat	
Oxaflozan	Conflictan	
Fenelzin	Nardil	
Toloxaton	Humoryl	
Trazodon	Pregmarel, Thombran	

TABELUL 1.11. (continuare)

0	1	2
Viloxazin	Vivalan	
Amfebutamon	Wellbutrin	
Iproniazid	Marsilid	
Nialamid	Niamid, Psicomidin	
Izocarboxazid	Marplan	
Fenetilin	Captagon	

cerea produsului de condensare crotonică a benzaldehidei cu nitro-etanul, ori a alil-benzenului cu acetonitril în mediu sulfuric, urmată de hidroliză:

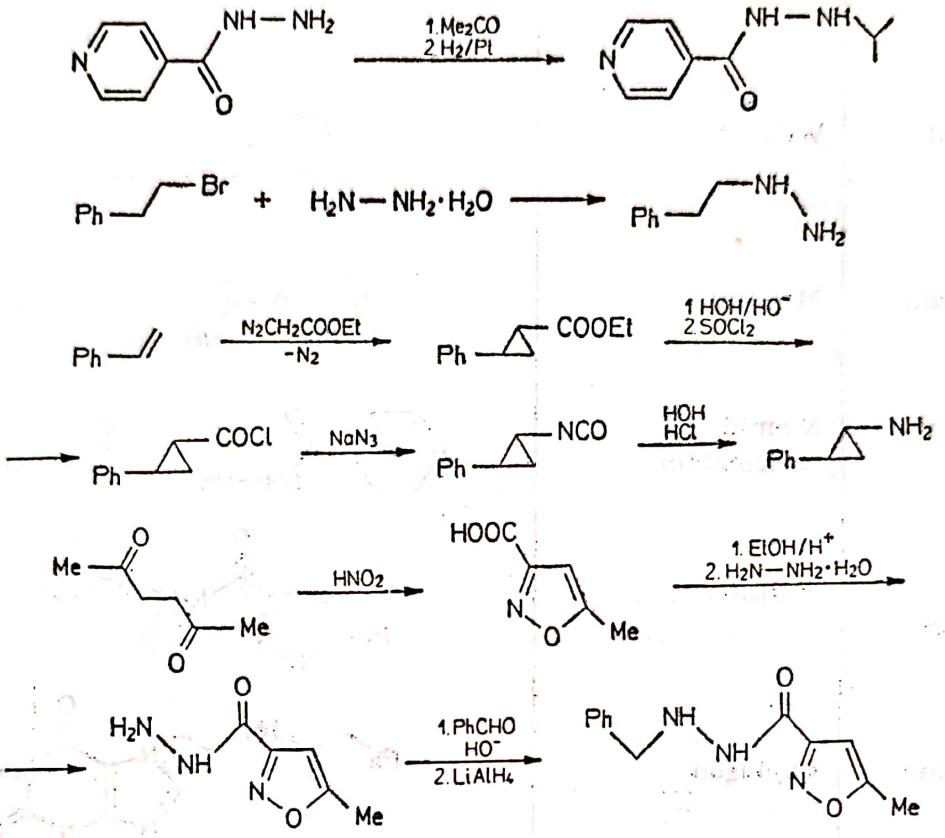


(26)

Produsele moderne s-au descoperit după 1950 o dată cu testarea Iproniazid (izopropil-hidrazida izonicotinică) drept tuberculostatic, când s-a constatat o ameliorare simțitoare a psihicului bolnavilor. Toxicitatea sa a limitat utilizarea în terapie, făcând loc unor produse mai ușor

Scanned with OKEN Scanner

tolerate ca **Tranilcipromin, Fenelzin** și **Izocarboxazid** din clasa fenetilaminelor, respectiv hidrazinelor, amidelor și hidrazidelor (tab. 1.11). Acestea se utilizează la combaterea depresiunilor rezistente la tratamentul cu antidepresive triciclice. Toxicitatea lor face ca administrarea să se facă sub atenta supraveghere de specialitate. Nu toate acționează ca inhibitori ai monoaminoxidazei.



1.4.3.2. Derivați triciclici

Derivații triciclici au acțiune gradată de la tranchilizanți la antidepresivi și se folosesc pe scară largă. Cei utilizați astăzi se pot introduce într-o formă generală, diversii compuși rezultând la operarea modificărilor (tab. 1.12).

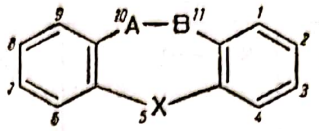
*Antideprin** (**Imipramin,** 27) este un antidepresiv activ în stările nevrotice cu caracter depresiv. După două săptămâni de tratament scoate bolnavii din starea de inerție și negativism. Are și unele efecte secundare neplăcute: insomnie și sindrom parkinsonian. Se interzice administrarea la gravide (la animale de experiență au apărut anomalii fetale). În organism se demetilează la **Desipramin,** un produs tolerat mai ușor. Imipramin este clorhidratul 5(3′-dimetilaminopropil)-*10,11*-dihidro-5H-dibenz[b, f]-azepina. Introducerea unor radicali alifatici în locul metililor terminali mărește toxicitatea și reduce mult efectul antidepresiv. (Acest efect se măsoară prin doza ce antagonizează efectul sedativ al unei doze standard de reserpină.) Același lucru se poate spune la înlocuirea punții propilice cu una mai lungă.

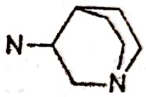
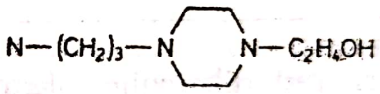
Obținerea se bazează pe aciditatea metilului din *o*-nitro-toluen. Cu o bază tare ca $NaNH_2$, EtONa, eventual în prezență de ester formic, rezultă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1.12.

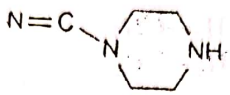
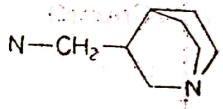
Antidepresive triciclice



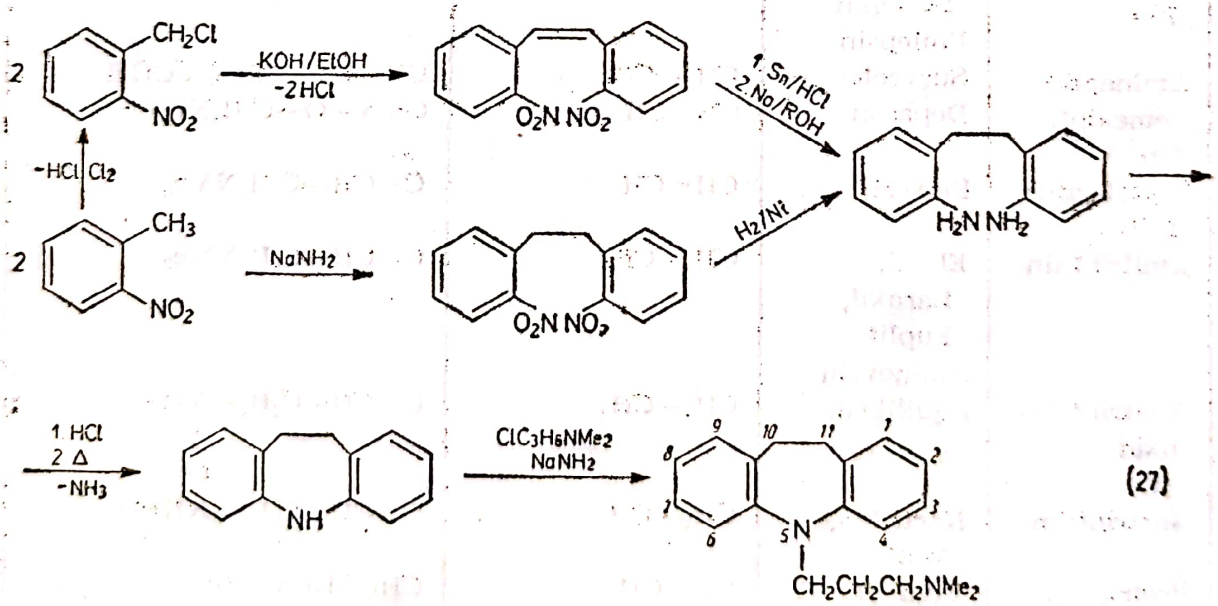
Denumire comună	*Denumire comercială*	A—B	X
0	1	2	3
Imipramin	Antideprin*, Tofranil	$CH_2—CH_2$	$N(CH_2)_3NMe_2$
Desipramin	Pertofran	$CH_2—CH_2$	$N(CH_2)_3NHMe$
Trimipramin	Surmontil, Stangyl	$CH_2—CH_2$	$NCH_2CHMeCH_2NMe_2$
Clomipramin (3-clor-Imipramid)	Anafranil	$CH_2—CH_2$	$N(CH_2)_3NMe_2$ (3-clor)
Lofepramin	Gamonil, Lopramil	$CH_2—CH_2$	$N(CH_2)_3NMeCH_2COC_6H_4Clp$
Quinupramin	Kinupril	$CH_2—CH_2$	
Opipramol	Insidon	$CH=CH$	
Carbamazepin	Tegretol, Stazepin Finlepsin	$CH=CH$	$N—CONH_2$
Amineptin	Survector	$CH_2—CH_2$	$CH—NH—(CH_2)_6COOH$
Demexiptilin	Deparon	$CH=CH$	$C=N—O—C_2H_4NHMe$
Cyclobenzaprin	Flexeril	$CH=CH$	$C=CH—C_2H_4NMe_2$
Amitriptilin	Elavil, Laroxil, Euplit Aminevrin	$CH_2—CH_2$	$C=CH—C_2H_4NMe_2$
Amitriptilinoxid	Equilibrin	$CH_2—CH_2$	$C=CH—C_2H_4—NMe$ ↓ O
Nortriptilin	Nortrilen, Motival	$CH_2—CH_2$	$C=CH—C_2H_4—NHMe$
Protriptilin	Vivactil	$CH=CH$	$CH(CH_2)_3NHMe$
Doxepin	Aponal, Sinquan, Quitaxon	$—CH_2—O$	$C=CH—C_2H_4—NMe_2$
Dosulepin	Idom, Prothiaden	$—CH_2—S$	$C=CH—C_2H_4—NMe_2$

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1.12. (continuare)

0	1	2	3
Dibenzepin	Noveril	CO—N— | $C_2H_4NMe_2$	NMe
Propizepin	Vegran, Depressin	CO—N— | $CH_2CHMeNMe_2$	NH
Metapramin	Timaxel	CH_2—CH— | NHMe	NMe
Amoxapin	Moxadil, Asendin		O (2-clor)
Melitracen Maprotilin	Trausabun Ludiomil, Aneural, Depressase, Deprilept, Psymion	CMe_2 CH | C_2H_4—5	C=CH—C_2H_4—NMe_2 $C(CH_2)_3NHMe$
Mequitazin	Primalan, Metaplexan	S	

derivatul dibenzilic, ale cărui grupe nitro se reduc în condiții energice (H_2/Ni, 50 at, 100°C). O cale similară procedează la o reactivare a meti-



(27)

lului prin clorurare la 200°C cu clor gazos și transformarea rapidă în stilbenul corespunzător la tratare cu KOH/EtOH la 60°C.

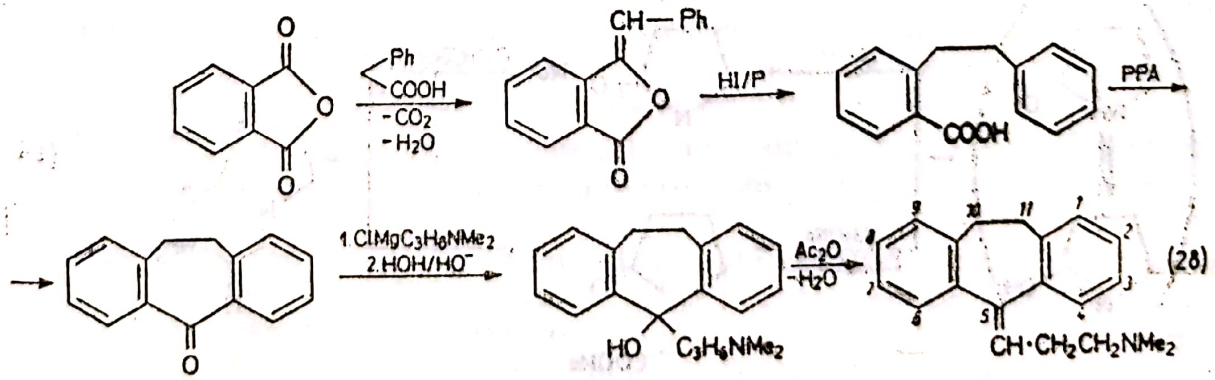
Rezultă un amestec aproape echimolecular de cis/trans-stilbeni. Din soluție slab polară de epiclorhidrină va cristaliza la răcire forma nepolară (trans). Acesta se hidrogenează ușor catalitic în mediu alcoolic. Forma

cis este utilă în obținerea derivaților triciclici *10—11* nesaturați când reducerea grupelor nitro se face prin altă metodă decât hidrogenarea catalitică. Din motive sterice molecula cis-dinitrostilbenului este mult torsionată în jurul dublei legături și hidrogenarea catalitică are loc mult mai greu. Ar fi necesară o temperatură mai ridicată, dar selectivitatea procesului lasă de dorit, și ar rezulta un amestec de produse de hidrogenare parțială și suprahidrogenate greu de separat. În schimb reducerea catalitică a grupelor nitro ale dinitro-difeniletanului se realizează fără probleme. Reducerea catalitică a grupelor nitro și saturarea dublei legături conduce la amină cu randament de 90%. La încălzirea 24—48 ore a sării de amoniu a diaminei (clorhidrat, fosfat) la 280°C în topitură de diamină (*p.t.*=73°C) în raport echimolecular rezultă imina cu randament de circa 60% după purificare. Se N-alchilează pe calea cunoscută deja de la fenotiazine. În soluție toluenică cu clorură de dimetilamino-propil la 60—80°C în 15—20 ore se adaugă treptat $NaNH_2$, care reacționează cu azotul iminic, iar imina sodată atacă nucleofil carbonul adiacent clorului. Și de data aceasta baza Imipraminei se purifică prin distilare la vid avansat (160°C/0,1 torr) cu pierderi prin degradare termică.

Numeroasele produse dibenzoepinice (v. tab. 1.12) conțin catene ca: *4*-metil-piperazinil-propil, *4*-hidroxietil-piperazinil-propil etc., iar structura ciclului azepinic se poate dehidrogena în *10—11* (rezultă imino-stilben).

Amitriptilin* (28) are o structură dibenzociclo-heptaenică. A dovedit la testare clinică o activitate aproximativ egală cu Imipramin. Fabricat și la noi în țară s-a impus prin spectrul larg de acțiune, proprietățile anxiolitice și sedative cu aplicații în depresiunile nevrotice și melancolie de involuție.

7(3′-Dimetilamino-propiliden)-dibenzo [a, d] cicloheptadiena se obține prin reacția dibenzoheptanonei cu un compus organo-magnezian și deshidratare ulterioară. Condensarea decarboxilantă a acidului fenil-acetic cu anhidrida ftalică și reducerea intermediarului cu HI și fosfor roșu sau catalitic, conduce la acidul corespunzător. Ciclizarea acestuia în acid polifosforic drept deshidratant (la temperatura de lucru acidul sulfuric concentrat sau oleum ar sulfona nucleul fenilic nesubstituit) duce la heptanonă. Ciclizarea se poate realiza și prin reacția Friedel-Crafts a clorurii în CS_2 în prezență de $AlCl_3$. Heptanona reacționează cu un organo-magnezian în eter anhidru și după hidroliza aductului și deshidratarea alcoolului la refluxare cu anhidridă acetică, oxiclorură de fosfor sau amestec HCl/AcOH rezultă produsul dorit (28).

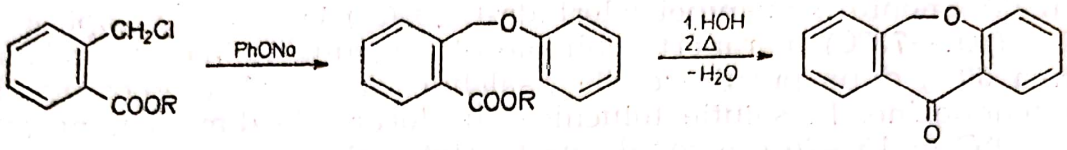


(28)

Omologul său demetilat (**Nortriptilin**) este un stimulent de câteva ori mai activ și un sedativ mai slab, iar **Protriptilinul** în care Δ^5 se

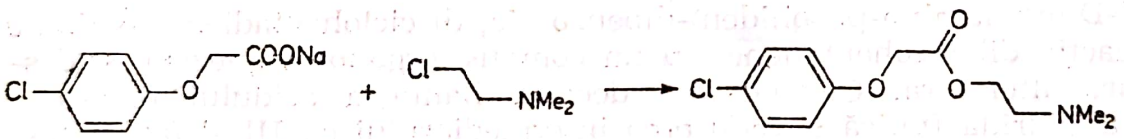
plasează în *10(11),* este de 10 ori mai activ și are o acțiune mult mai rapidă. Produsele fenil-substituite prezintă o intensitate de acțiune mai mare sau mai mică, substituentul cel mai frecvent grefat este clorul într-o poziție similară celei din fenotiazine atât în dibenzo-ciclo-heptadienă cât și în dibenzoazepine.

Din ce în ce mai mult se folosește **Doxepin** datorită acțiunii combinate antidepresive și anxiolitice. Această *11(3'*-dimetil-amino-propiliden)dibenzo[b, e]*(6H)*oxepină se obține la fel ca Amitriptilinul*, puntea eterică fiind formată cu ajutorul fenolatului.



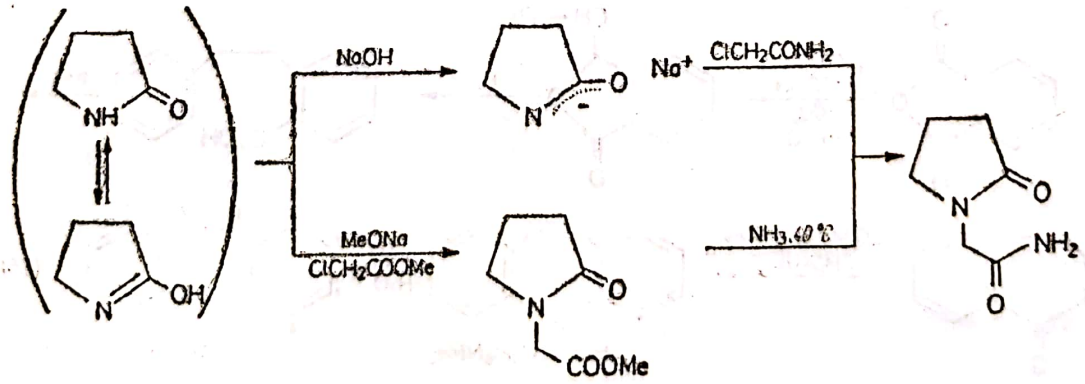
1.4.3.3. Psihostimulenți și cerebrotrofici

Un stimulent al metabolismului cerebral, deosebit de ușor tolerat de organism, utilizat în surmenajul intelectual, tulburări de memorie, de atenție și a dezvoltării psihomotorii la copii și adolescenți este **Meclofenoxat*** (*Centrofenoxin,* 29). Înrudit cu o serie de cunoscuți fitohormoni și ierbicide, acest ester dimetilamino-etilic al acidului *p*-clor-fenoxi-acetic, se obține din *p*-clor-fenoxi-acetatul de sodiu și clorura de dimetilaminoetil în mediu alcoolic sau din clorură acidă și dimetilamino-etanol în mediu benzenic. Clorhidratul său foarte solubil se utilizează mult în pediatrie.



(29)

Foarte ușor tolerat este **Piracetamul***. (30, *Avigilen, Cerebroforte, Normabrain, Piramen, 2*-oxo-pirolidino-acetamida), care mărește randamentul energetic cerebral, favorizează procesele cerebrale și protejează neuronii. Se administrează în accidente cerebro-vasculare, traumatisme sau intervenții cerebrale, întârziere cerebrală la copii și tulburări de comportament. Se obține prin substituirea pirolidonei sodate cu monocloracetamidă sau cu ester monoclor-acetic urmat de amonoliză.



(30)

Sodarea cu NaOH în toluen cu distilarea azeotropă a apei și tratarea cu amoniac în mediu alcoolic duce la produsul brut. Procesul poate avea

Scanned with OKEN Scanner

loc în două etape chimice, dar una preparativă, la tratarea pirolidonei în soluție de metoxid de sodiu cu ester, apoi saturarea cu amoniac gazos la 40°C a soluției metanolice. De altfel esterul se transformă cantitativ în amidă la tratarea cu amoniac la 0—10°C. Din păcate, este necesară o recristalizare suplimentară pentru îndepărtarea cantităților mici de O-acetamidă, inevitabil apărută din cauza delocalizării sarcinii anionice pe cei doi centri. Densitățile electronice la N și O în pirolidona sodată sunt apropiate și utilizarea mediului polar favorizează N-alchilarea. Nu se poate folosi mediu nepolar din cauza fazei heterogene (nici cloracetamida nici pirolidona sodată nu se solvă în benzen, toluen, eter).

Alți protectori cerebrali și cerebrotrofici sunt: amestecurile de aminoacizi esențiali acetilați, triptofan *(Sedanoct)*, oxitriptofan *(Levotonin)*, dimetilaminoetanolul *(Deanol)* și derivații săi cu acidul ciclohexilpropanoic *(Cyprodenat)* sau acetilglutamic *(Cerebrol)*, disulfura și esterii rezultați din Piridoxol *(Piritinol*, respectiv *Pirisudanol)*, extract de Cola *(Kola)* etc.

1.4.4. ANALEPTICE

Excitarea SNC se produce pe cale naturală pentru o perioadă limitată de timp. Excitarea îndelungată are ca efect imediat o perioadă de depresie, de refacere a potențialului energetic al neuronilor. În cazul unei depresii sau disfuncții de natură nervoasă se apelează la stimularea pentru o scurtă perioadă a SNC cu analeptice (stimulanți ai SNC).

În intoxicațiile cu hipnotice-sedative sunt afectați centrii vitali, iar scoaterea acestora de sub sedare se face cu diverse produse ce acționează la nivele diferite cu intensități depinzând de doză și natura chimică. În doze mai mari decât cele terapeutice ele produc convulsii printr-o supraexcitare a SNC, care la rândul lor sunt eliminate prin acțiunea anticonvulsivantelor și hipnotico-sedativelor, metodă experimentală curentă la testarea activității produselor cu acțiune depresantă.

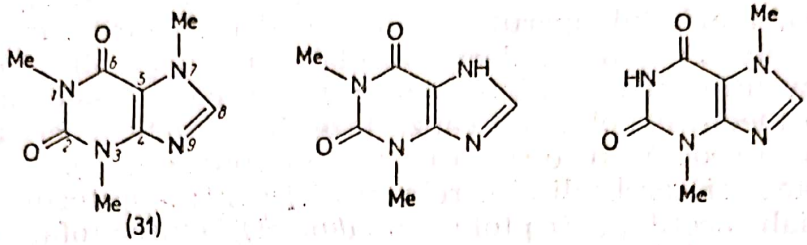
În cadrul acestei clase, după modul de acțiune se deosebesc: — *medicamentele psihomotorii,* care acționează asupra creierului, diminuează oboseala și stimulează funcțiiile motorii, senzoriale și psihice (cafeina); — *excitantele bulbare,* care stimulează centrul respirator și vasomotor din bulb, utile mai ales în intoxicațiile cu hipnotice-sedative, opiacee sau alcool *(Pentetrazol)* și — *excitantele medulare,* care stimulează reflexele medulare (stricnina în doze terapeutice). Acțiune stimulantă au și adrenergicele și inhibitorii de mono-aminoxidază care acționează la nivelul sinapselor postganglionare ale sistemului nervos vegetativ.

Se vor trece în revistă bazele purinice, alcaloizii naturali, Pentetrazolul și alte câteva produse cu aplicații mai ales în intoxicațiile acute cu hipnotice.

Bazele purinice. Efectele stimulatoare ale cafeinei (31) sunt dovedite și, mai ales, apreciate de băutorii de cafea și ceai. Are un slab efect excitant asupra creierului și produce o creștere a ritmului cardiac și respirator (este coronaro- și bronho-dilatator). Însoțitoarele sale în produsele naturale sunt teofilina și teobromina toate cele 3 baze purinice având atât un efect excitant cât și unul diuretic. În seria cafeină-teofilină-teobromină efectul stimulant cerebral scade, iar cel diuretic crește: ca-

Scanned with OKEN Scanner

feina se folosește ca stimulent, iar teobromina este unul din cei mai activi și lipsiți de toxicitate diuretici. Sunt derivații metilați ai xantinei (*2,6*-dihidroxi-purină) și anume: *1,3,7*-trimetil-, *1,3*-dimetil- și *3,7*-dimetil-xantina:



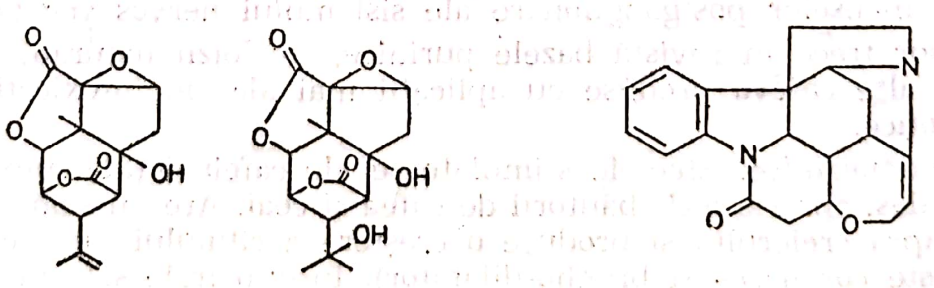
(31)

Sunt alcaloizi aflați în cantități suficiente pentru a fi extrase în produse vegetale: cafeina în boabele de cafea (1—2%), frunzele de ceai (max. 5%) și nuca de cola (3%), teofilina în frunzele de ceai alături de cafeină și teobromina în boabele de cacao (max. 1,8%).

Cafeina se folosește sub forma unui amestec cu benzoat de sodiu — *Cafeină natriu benzoică** — în stările de șoc, colaps de origină centrală, intoxicații cu sedative, opiacee și alcool. În doze mari dă o stare de excitare acută, nervozitate și palpitații. Teofilina în amestec cu glucoză *(Teoglucin*)* sau amestec echimolecular cu etilendiamină (aminofilina cu 78% teofilină și 22% etilendiamină, rezultă din procesul de extracție) — *(Miofilin*)* se folosește în anghina pectorală, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, hipertensiune, astm cardiac și bronșic etc. Teobromina din cauza insolubilității se transformă în sare dublă disodică cu salicilat de sodiu: Teobromina salicilică *(Diuratin)*.

Dacă mai adăugăm la aceste baze purinice și nicotina din frunzele de tutun ce exercită de asemenea o slabă acțiune stimulatoare apreciată de fumători, obținem stimulentele „banale" utilizate zilnic de mai mult de jumătate din populația globului.

În intoxicațiile cu sedative sunt depresați centrii vitali (cardiac, vasomotor și respirator). Analepticele bulbare acționează stimulator asupra acestor centri pentru reluarea activității normale respiratorii și vasomotoare. Se folosesc nu numai în comele provocate de sedative, opiacee sau alcool, ci și în accelerarea revenirii după narcoză și din stările de șoc. Analepticul cel mai puternic cunoscut este picrotoxina, un amestec echimolecular al picrotoxininei cu picrotina inactivă (diferențiată doar prin hidratarea unei duble legături), care se extrage din fructele arbustului Cocculus Indicus. Picrotoxina nu are caracter bazic deci nu poate fi clasificată ca alcaloid. În doze terapeutice se utilizează în stimularea



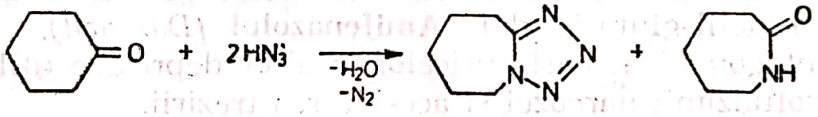
sistemului nervos al intoxicaților cu sedative. Deși foarte toxice, semințele de Cocculus se folosesc pentru a da gust amar berii, de asemenea la prepararea aluatului pentru otrăvirea peștilor (provoacă tulburări în

funcționarea băsicii cu aer, din care cauză peștii nu se mai pot scufunda și sunt prinși ușor). Se pare că picrotoxina antagonizează acidul γ-amino-butiric, mediatorul inhibiției în sistemul nervos central (o doză de acetil-colină generează agresivitatea șoarecilor de experiență, injectarea acidu-lui γ-amino-butiric o reduce, iar o nouă excitare cu picrotoxină trebuie să anuleze inhibiția și să redea agresivitatea animalelor).

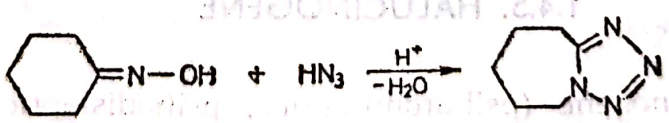
Stricnina în doze terapeutice are aceleași aplicații. Se găsește în semințele de Strychnos nux vomica alături de brucină, un alt alcoloid foarte toxic. Semințele conțin 2—3% alcaloizi din care 35% stricnină. Se extrage cu alcool 70% după o prealabilă degresare cu benzină a mate-rialului vegetal uscat. După evaporarea extractului alcoolic reziduul se condiționează cu lactoză la circa 15% alcaloizi și se utilizează ca „extract uscat" de nux vomica. Prin recristalizare din alcool se poate obține stricnina (și brucina) pură comercializată ca *sulfat de stricnină**. Este un excitant bulbar și medular folosit mai ales la derepresarea centrului respirației.

Un medicament puțin maniabil (indice terapeutic mic), este **Pente-trazolul** (32). În doze mai mari decât cele terapeutice produce convulsii. Este un analeptic solubil în apă cu resorbție și eliminare rapide (acțiune 30 min.), cu acțiune asupra centrilor respirator și vasomotor din bulb. S-a eliminat din terapia intoxicațiilor cu sedative datorită indicelui te-rapeutic scăzut, în schimb are o aplicație din ce în ce mai largă în aso-ciere cu complexul B, vitaminele C și PP în stimularea centrală la bă-trânii cu deficiențe de memorie și confuzii mintale.

Acțiunea acidului azothidric în exces asupra ciclohexanonei sau oximei sale duce la pentametilen-tetrazol (Penterazol), în timp ce cantități echi-moleculare de reactanți conduc la caprolactamă. Reacția are loc în benzen în prezență de acid sulfuric sau alți agenți de condensare (HCl, $ZnCl_2$,



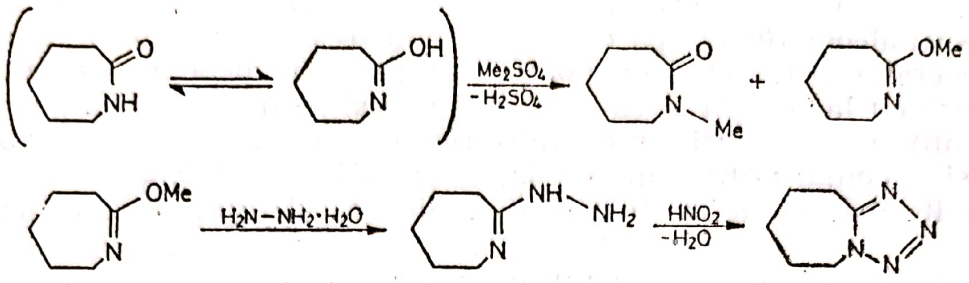
$AlCl_3$). Toxicitatea remarcabilă a acidului azothidric și a soluțiilor sale benzenice face să se evite manipularea acestui gaz periculos și să se obțină în situ din azidă și acid tare. Mai comod se lucrează cu oxima ciclohexanonei, azidă și acid. Oxima rezultă din ciclohexanonă și hidroxil-amină sau disulfonatul ei cu randamente cantitative și constituie ma-teria primă pentru obținerea caprolactamei prin transpoziție B e c k m a n în mediu acid. O soluție de oximă în *1,2*-diclor-etan la 50°C reacționează cu o soluție de azidă și acid clorsulfonic în același solvent, când alături de Pentetrazol rezultă și ceva caprolactamă.



(32)

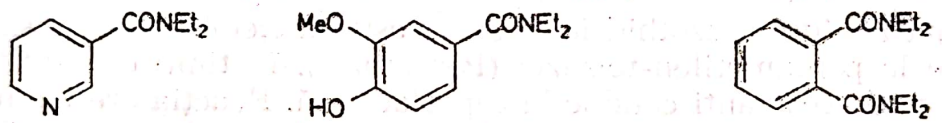
Deși aparent simplă, din cauza gradului mare de periclitate, tehno-logia a fost părăsită în favoarea metodei de ciclizare a hidrazidei capro-lactamei cu acid azotos. În mediu nepolar predomină forma lactimică (mai nepolară) a caprolactamei și se obține O-metil-derivatul său prin me-tilare lentă, în soluție benzenică. Dimetil-sulfatul se introduce în 24 ore și se refluxează masa de reacție 16—20 ore. După neutralizarea acidi-

tății cu carbonat apos se separă în fază apoasă, N-metil-derivatul format inevitabil și caprolactama nereacționată, iar în faza benzenică rămâne O-metil-derivatul (randament de numai 50—55%). Hidratul de hidrazină reacționează ușor cu imino-eterul la 35—45°C cu randamente foarte bune. Hidrazina se tratează cu o soluție apoasă de $NaNO_2$ 40% și apoi cu AcOH 50% la 0°C, când ciclizează printr-o reacție exotermă. Pentetrazolul se extrage din faza apoasă acetică cu benzen și se separă prin distilare cu randament de circa 80% față de derivatul O-metilat.

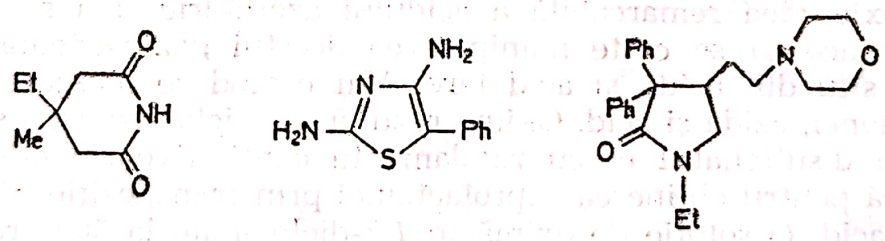


(32)

Acțiune stimulantă respiratorie au dovedit și dietilamidele acizilor aromatici. Acidul nicotinic, vanilic sau ftalic cu dietil-amină în prezență de $POCl_3$ drept deshidratant dau **Nicetamid** *(Coramin),* **Etamivan** *(Vandid, Normotin⁺)* și **Coretonin.** Cel mai puțin toxic este Nicetamid (IT=15, doza convulsivantă/analeptică), una din vitaminele PP, foarte solubilă în apă, analeptic mai slab ca Pentetrazol și cu acțiune de 30—60 min.



Alte medicamente stimulante folosite astăzi sunt **Bemegridul** (Ahipnon, β-etil-β-metil-glutarimidă), **Amifenazolul** *(Daptazil),* **Doxapramul** *(Dopram),* antagoniști ai barbituricelor și altor depresive utilizate pentru reducerea profunzimii narcozei și accelerarea trezirii.



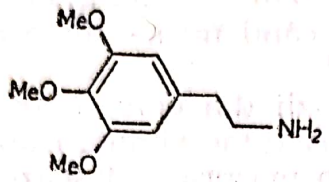
1.4.5. HALUCINOGENE

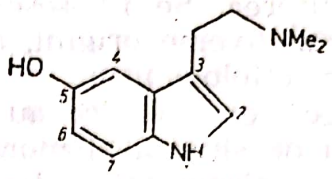
Produsele halucinogene (psihotomimetice, psihodisleptice) sunt substanțe de experiență, fără caracter terapeutic, care prin administrare generează tulburări mintale de tip schizofrenic, manifestate prin euforie, depersonalizare, viziuni de imagini colorate și desene geometrice. Unele sunt folosite în diverse zone ale globului ca stupefiante.

Mescalina (*3,4,5*-trimetoxi-fenil-etilamină) se găsește în vârfurile uscate ale unui cactus din valea lui Rio Grande (Lophophora wiliamsii)

și erau întrebuințate de unele triburi de indieni pentru producerea, în scopuri religioase, a unor halucinații vizuale, audiții colorate și stare psihică deosebită. Acțiune asemănătoare are și *3,4*-dimetoxi-fenil-etil-amina, iar în urina schizofrenicilor aceasta s-a putut evidenția.

Butofenina (5-hidroxi-N,N-dimetil-triptamina) se găsește în veninul broaștei râioase și în semințele de Piptodenia peregrina, o leguminoasă din America de Sud, folosită de asemenea în ceremoniile religioase ale băștinașilor. Este o serotonină N,N-dimetilată.



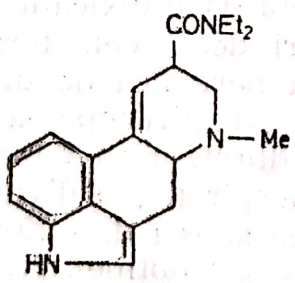


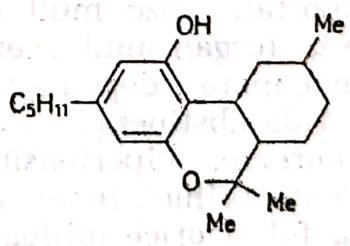
Din aceeași familie fac parte Psilocina (*4*-hidroxi-N,N-dimetil1triptamina) și Psilocibina (esterul fosforic al psilocinei) descoperite într-o ciupercă mexicană, cu proprietăți halucinogene. Produc euforie, halucinații și o stare de visare în care subiectul își reamintește lucruri de mult timp uitate.

Structura asemănătoare cu adrenalina și serotonina, mediatori naturali ai transmisiei influxului nervos la nivelul unor sinapse, și unele efecte oarecum asemănătoare cu cele apărute la administrarea i.v. a adrenalinei, noradrenalinei și adrenocromului sugerează formarea halucinogenelor printr-un metabolism anormal din adrenergicele și serotonina naturale.

Cel mai puternic halucinogen este dietil-amida acidului lisergic (LSD). Acidul lisergic este o componentă principală a alcaloizilor din ergot. Efectele de tip schizofrenic, starea de euforie, viziunile ciudate au făcut ca LSD-25 să fie unul din drogurile de semisinteză utilizat de o parte a tineretului țărilor dezvoltate economic.

În cantitățile cele mai mari se folosesc canabinoidele halucinogene din Cannabis sativa (cânepă indiană) cunoscută și fumată ca marijuana în America și hașiș în Asia. Aceste droguri, după o perioadă de neliniște produc o stare de liniște, seninătate și euforie, de dezorientare în timp și spațiu, halucinații, apoi somn. Din hașiș s-au putut separa o serie de produse: cannabidiol, cannabinol și doi tetra-hidro-cannabinoli.





Provocarea unor simptome foarte asemănătoare cu cele din schizofrenie, caracterul antiserotoninic al LSD, acțiunea și prezența în organismul schizofrenicilor al *3,4*-dimetoxi-fenil-etilaminei, sunt argumente în favoarea unei naturi chimice a schizofreniei, provocate de un metabolism deranjat. Aceste substanțe se folosesc doar pentru provocarea pe animale și voluntari a unor crize asemănătoare celor de schizofrenie în vederea studierii lor.

Scanned with OKEN Scanner

1.5. ANALGEZICE

Durerea este o senzație provocată de factori mecanici, termici, chimici sau inflamatorii asupra elementelor senzitive din piele sau organe interne, transmisă la nivel central unde se conștientizează și declanșează reflexele somatice sau vegetative (la animale — reacții de apărare). Tot la nivel central se formează componenta psihică — suferința.

Analgezicele sunt produse care prin acțiune asupra SNC atenuează sau suprimă durerea. Se folosesc în tratamentul simptomatic al durerilor de cele mai diverse origini, atunci când nu se poate elimina rapid cauza (tratament etiologic).

Efecte analgezice puternice au alcaloizii din opiu, înlocuitorii de semisinteză și cei de sinteză ai morfinei. Acțiune similară au medicamentele antitermice-antireumatice, dar într-o măsură mai scăzută, și anestezicele locale în anumite condiții.

1.5.1. OPIACEE NATURALE ȘI DE SEMISINTEZĂ

Opiul este latexul uscat al fructelor crude de mac (Papaver somniferum). Are o culoare brună, gust amar și conține până la 25% alcaloizi, restul fiind format din gume, rășini, glucide, protide, acizi organici etc.

Excelenta calitate analgezică a extractelor de opiu mai mult sau mai puțin purificate (de la tinctură și siropuri cu opiu la alcaloizii cristalizați) face ca cererea de opiu să fie mare, deci și producția sa. Producția necontrolată de organizațiile guvernamentale, ilegală, este însă de câteva ori mai mare, și destinată producției de stupefiante.

Prin starea de euforie pe care o produce, a sentimentului de bunăstare și echilibru, opiul este deosebit de agreat, și până în secolul nostru se fuma în întreaga Asie, mai ales Asia de sud-est și Orientul Mijlociu, iar interzicerea comercializării sale a provocat chiar un război. În India și țările Americii Latine se folosește în același scop hașiș (marijuana) din inflorescențele femele ale cânepii indiene. Hașișul prin intermediul arabilor a ajuns prin Africa de Nord până în Spania.

Mult consumat pentru atingerea stării de euforie, slăbește organismul și sistemul nervos. La utilizare repetată dă intoxicație cronică, toleranță (sunt suportate doze mult mai mari decât cele terapeutice normale), obișnuință (organismul „cere" doza periodică de drog, care este din ce în ce mai mare), dependență fizică (la întreruperea administrării apare sindromul de abstinență — agitație, dureri musculare și articulare, tremurături, anorexie, hipertensiune, transpirație, salivare, lăcrimare etc.) și dependență psihică (pentru a atinge starea de euforie prin drog, toxicomanul va folosi orice mijloace pentru a-l obține). Bolnavul devine un element introvertit, asocial și antisocial. Întreruperea bruscă a consumului are consecințe dramatice, recuperarea prin dezintoxicare este foarte lentă și anevoioasă, iar recidivele frecvente.

Consumul acestor droguri a fost o importantă problemă socială pentru unele state (Turcia, China, țările peninsulei indochineze), dar uneori și o foarte serioasă problemă economică. În arida Anatolie estică, macul, plantă foarte puțin pretențioasă, era singura ce putea asigura existența

Scanned with OKEN Scanner

țăranului turc. Înlocuirea acestuia cu alte culturi mai puțin rentabile, dar și mai puțin nocive pentru societate, a întâmpinat o îndelungată rezistență. Cu ajutorul economic al O.N.U., sub supravegherea administrativă și militară a guvernului, s-a reușit ca în 1977 întreaga producție de mac — 5 800 t semințe — să se găsească sub control guvernamental. Astăzi Asia de sud-est este singura sursă importantă de opiu ilegal, mai ales zona muntoasă, puțin accesibilă, de la granițele Tailandei, Birmaniei, Laosului și Chinei. Tailanda a primit un ajutor O.N.U. de 9,1 miliarde de dolari în cadrul unui program în 5 ani de eradicare a culturilor de mac, dar rezultatele nu sunt remarcabile.

Opiul ilegal, mai mult sau mai puțin prelucrat, ad-hoc sau departe de locul de origine, servește obținerii de morfină și heroină, care desfăcute apoi pe piața neoficială a țărilor dezvoltate generează un adevărat flagel social. Sindromul de abstinență are efectele cele mai drastice la heroină: deprimare, anxiozitate, irascibilitate, insomnie, vome, inapetență, convulsii. Heroina este derivatul O-bisacetilat prin refluxare în Ac_2O și recristalizat din acetonă.

În opiu se găsesc aproximativ 20 de alcaloizi, din care în cantități mai mari morfină 10—12%, narcotină (noscapină) 5%, papaverină 0,8%, tebaină 0,4%, codeină 0,3% și cantități mai mici de alți alcaloizi. Au structură hexahidrofenantrenică (clasa morfinei) și benzil-izochinolinică (clasa papaverinei).

Alcaloizii se găsesc atât sub formă de bază liberă, cât și ca săruri ale acizilor lactic, meconic, oxalic, sulfuric și diversele procedee extractive pornesc de la acest fapt. În procesele artizanale sau de laborator se extrag alcaloizii din opiu, iar în cele industriale se trec la extracție plantele în întregime, după 5—10 ore de macerare.

În cel mai simplu procedeu se face extracția cu mari cantități de apă, când se extrag sărurile solubile ale alcaloizilor și o bună parte din bazele libere. Extracția este lentă și din cauza diluției mari se extrag și multe rășini, gume și glucide.

Mult mai productivă este utilizarea unei soluții de acid fosforic sau sulfuros, când se poate extrage mult mai repede întregul conținut de alcaloizi transformat în săruri. Extracția acidă se face la pH=4. Principalul alcaloid, morfina (33) este mai bazic decât narcotina, care se extrage abia la un pH=3. Prezența narcotinei (fără proprietăți analgezice) în extracte ar îngreuna tehnologia obținerii morfinei cu operații suplimentare de purificare. Acest tip de extracție are avantajul epuizării rapide a substratului vegetal și o epuizare avansată a conținutului de morfină indiferent dacă în plante se găsește sub formă de săruri sau bază liberă. Odată cu morfina sunt extrase și enzimele ce o degradează oxidativ în soluție. Eliminarea acestora și asigurarea stabilității în timp a soluțiilor apoase se realizează printr-o încălzire la 65°C sau tratarea cu $Ca(OH)_2$ a soluțiilor.

Extracția cu o soluție apoasă de $CaCl_2$ elimină acizii organici ca săruri de calciu și transformă alcaloizii în clorhidrați, care se purifică ușor prin recristalizări repetate.

Extracția întregului conținut de alcaloizi în vederea unei valorificări superioare (separarea narcotinei și codeinei) se face cu alcool. Tratarea plantelor macerate cu lapte de var pentru punerea în libertate a alcaloizilor, apoi extragerea lor cu etanol, dă soluții stabile în timp, ce nu mai conțin oxidazele morfinei, soluții ce conțin și narcotina.

Scanned with OKEN Scanner

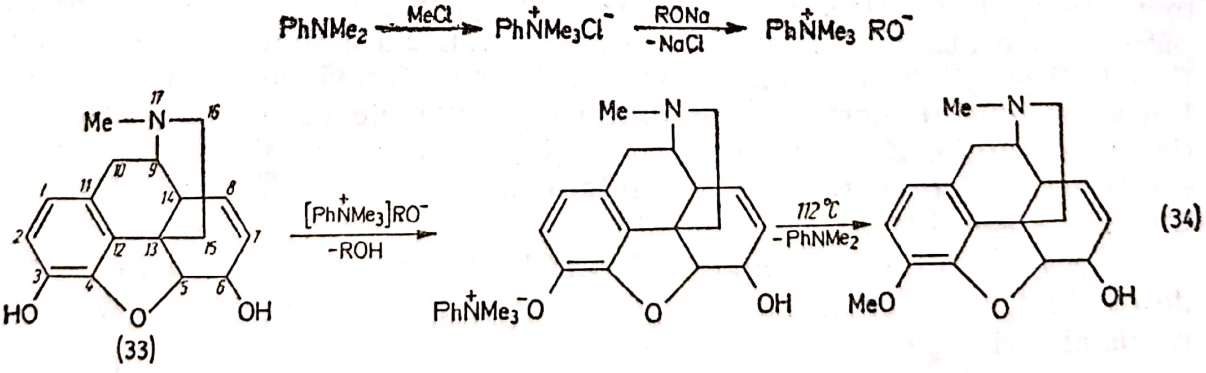
Extractele apoase (sau alcoolice), după defecare la cald în mediu acid sau cu lapte de var pentru denaturarea proteinelor și precipitarea acizilor organici, se evaporă la sec, la presiune redusă, când se obține extractul uscat cu un conținut de circa 20% morfină. Acesta se folosește pentru prepararea în farmacii a tincturii, siropului și altor preparate de opiu. Amestecul de alcaloizi din extractul total de opiu este mult mai ușor tolerat de organism, de toxicitate inferioară cantității echivalente de morfină. Soluții de 1% și 2% de clorhidrat de alcaloizi totali de opiu *(Hexapon*)* au efecte analgezice și sedative, se folosesc în traumatisme, arsuri, neoplazii și dureri postchirurgicale.

Prin dizolvare în mediu acid controlat, separarea insolubilelor și reprecipitarea cu amoniac se obține morfina brută. Din aceasta prin filtrări repetate a soluției de clorhidrat neutră la turnesol (*p*H=5—6) se elimină narcotina insolubilizată ca bază liberă, iar din filtrat prin răcire, filtrare și repetarea operațiilor de 2—3 ori, se obține clorhidratul de morfină.

Morfina* (33) este un analgezic foarte puternic și se administrează în durerile traumatice, postoperatorii și, mai ales, în neoplazii. Acționează după 15 min și efectul durează 4—6 ore. Datorită toleranței și obișnuinței pe care le produce, morfina nu se administrează decât cu totul special în cure lungi și se înlocuiește pe cât posibil cu alte analgezice mai puțin nocive. În asociere cu un antispastic (atropina) se folosește împotriva durerilor de toate tipurile *(Morfina-atropina*)*.

Dezavantajele morfinei fac să fie prescrisă doar în cazuri deosebite. În unele țări este scoasă din seria medicamentelor uzuale, utilizându-se în schimb produse înrudite. În 1965 producția de morfină a țărilor capitaliste a fost de 4,5 tone în timp ce codeina, dionina, dihidrocodeina și Hidrocodonul s-au produs în cantități de 127 tone, respectiv 9,1 t, 4,9 t și 1,0 t.

Codeina* (34) se găsește în opiu, dar în cantități prea mici pentru a fi separată economic. Are un efect analgezic de 8—10 ori mai slab decât al morfinei și se folosește de câte ori este posibil. Cea mai importantă aplicație este deprimarea reflexului tusei (antitusiv). Se prepară prin alchilarea selectivă a OH fenolic din morfină. Agenții standard de metilare (sulfat, clorură, bromură, tosilat sau benzensulfonat) nu sunt eficienți din cauza metilării la OH alcoolic și a cuaternizării azotului terțiar. Agenții utili sunt bazele cuaternare de amoniu.



Tratarea unei soluții anhidre concentrate de dimetil-anilină în solvent organic (soluție etanol/toluen) cu clorură de metil în autoclavă la 115—120°C și 20—25 at duce la o pastă consistentă de clorură de fenil-trimetil-amoniu (randament 85%). Cu hidroxid, etoxid sau butoxid de

Scanned with OKEN Scanner

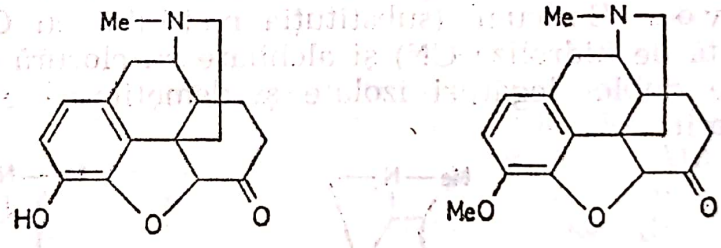
sodiu rezultă la 10°C baza cuternară de amoniu sub formă de soluție etanolică sau butanolică. Reacția cu morfina anhidră în soluție butanolică dă sarea de amoniu, care la refluxul solventului dă codeină. Se antrenează butanolul cu abur, se extrage codeina cu toluen și din solventul organic, morfina nereacționată se separă ca fenolat cu o soluție de NaOH. Din soluția toluenică codeina se precipită ca sulfat. Se filtrează și se transformă în bază liberă, apoi se recristalizează repetat până la puritate farmaceutică. Se transformă în fosfat sau clorhidrat, care sunt formele comerciale.

În asociație cu Fenobarbital *(Codenal*)* sau Aminofenazonă și Fenacetină *(Codamin*, Fenacod)* se folosește în scopuri sedative și analgezice, de asemenea în combaterea tusei.

Etilarea la același hidroxil fenolic cu dietilsulfat sau benzensulfonat de etil în etanol anhidru la reflux în prezența EtONa dă etil-morfina *(Dionina)*, similară codeinei ca aplicații, dar mai activă ca analgezic. Solventul se elimină prin distilare, reziduul se reia cu apă, Dionina se extrage cu benzen, se reextrage cu soluție sulfurică, de unde se precipită cu soluție carbonat alcalină. Baza se purifică prin recristalizare sub formă de clorhidrat.

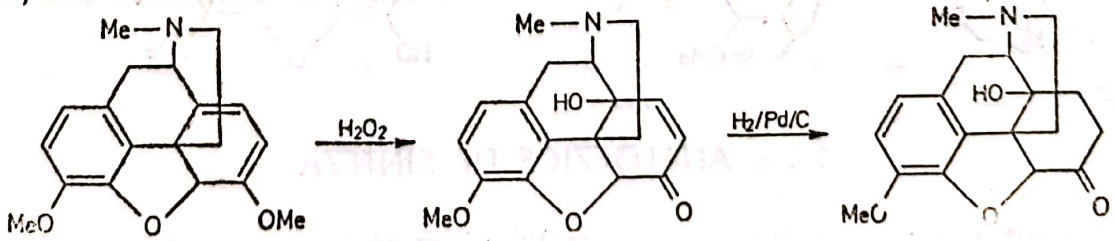
Hidromorfon* (35, Dihidromorfinonă, *Dilaudid*) a luat practic locul morfinei ca analgezic puternic. Este de 7—10 ori mai puternic analgezic decât morfina, are o durată de acțiune doar de 2—3 ore, dar efectele secundare sunt diminuate, obișnuința și dependența se instalează mai târziu. Se administrează în neoplazii, infarct, arsuri, fracturi și dureri TBC. Se obține prin izomerizarea morfinei în atmosferă de hidrogen în prezență de cantități mari de catalizatori de Ni, Pt, Pd. Dubla legătură din 7 dispare cu formarea grupei 6-oxo. Același produs se poate obține

(35)



din morfină și printr-o oxidare Oppenauer (specifică steroizilor) cu benzofenonă și t-butoxid de sodiu. La fel se obține și **Hidrocodon*** (Dihidrocodeinonă) pornind de la codeină. Antitusiv excelent, se asociază cu aspirina și fenacetina în medicamente antitusiv-analgezice.

Introducerea unei grupe hidroxilice în poziția *14* dă **Oxicodon** *(Percodon, Roxicodon)*. Tebaina se oxidează în *6—14* cu perhidrol sau bicromat, iar dubla legătură din 7 se reduce catalitic. O structură similară, dar demetilată în *3* are **Oximorfonul** *(Numorfan)*.

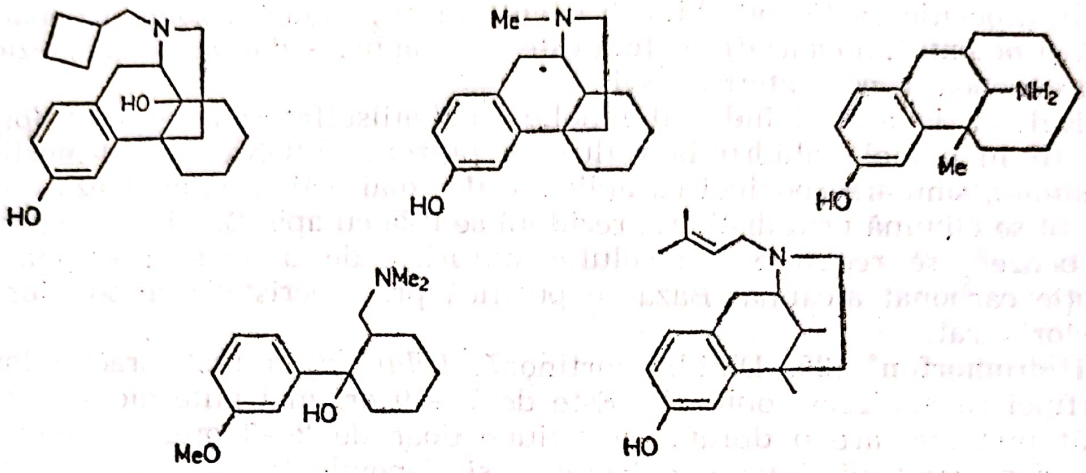


Altă serie de modificări a structurii morfinice constă în înlocuirea grupei metilice din *17* cu alt substituent. Demne de remarcat sunt

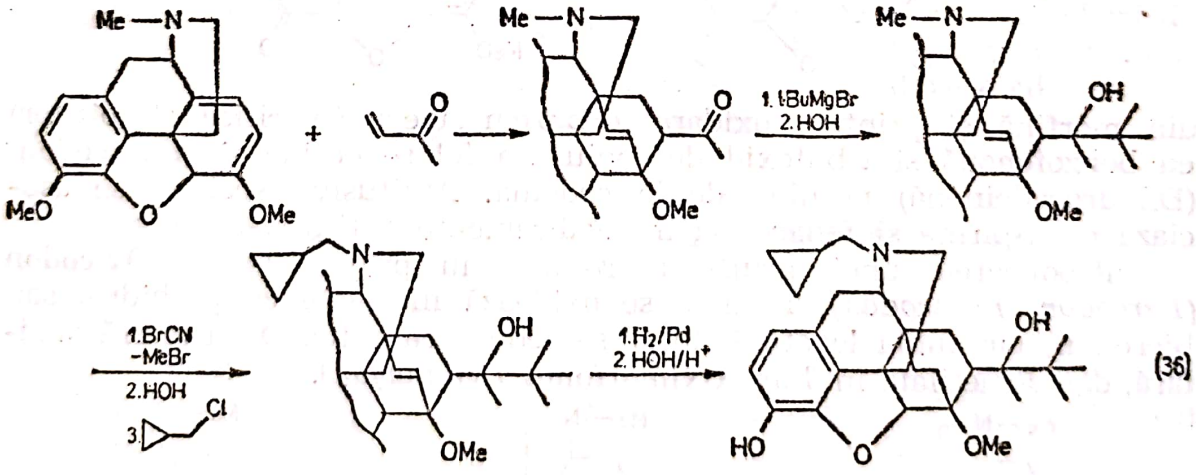
Scanned with OKEN Scanner

17-ciclobutil-metil-7,*8*-dihidro-*14*-hidroxi-normorfina *(Nalbufrin, Nubain)* și N-alil-normorfina *(Nalorfina)* antagonist morfinic care administrată morfinomanilor declanșează sindromul de abstinență. Interesant că prezența grupei alil la atomul de N din oximorfon și morfinan duce la același antagonism.

Derivații de sinteză din această serie au structuri mult simplificate. În **Butorfanol** *(Stadol)* și **Levorfanol** *(Levodromoran)* dispar puntea eterică și hidroxilul alcoolic, în **Dezocin** *(Dalgan)* ciclul piperidinic, iar în **Tramadol** *(Tramal)* chiar sistemul triciclic. Deosebit de apreciat ca anal-



gezic este **Pentazocin** *(Fortral, Pentagin)* în care apar rudimente ale ciclului C și N-izopentenilarea. Cel mai valoros și aplicat produs este **Buprenorfin** (36, *Tamgesic)* care este mai activ decât toate celelalte și nu dă obișnuință și dependență. Adiția metil-vinil-cetonei la sistemul dienic al tebainei, reacția *t*-BuMgBr cu noul carbonil conduce la **Etorfin.** N-Demetilare von Braun (substituția metilului cu CN la tratarea cu BrCN, urmată de hidroliza CN) și alchilare cu clorură de ciclopropil-metil, saturarea dublei legături izolate și demetilarea eterului fenolic dau produsul dorit:



(36)

1.5.2. ANALGEZICE DE SINTEZĂ

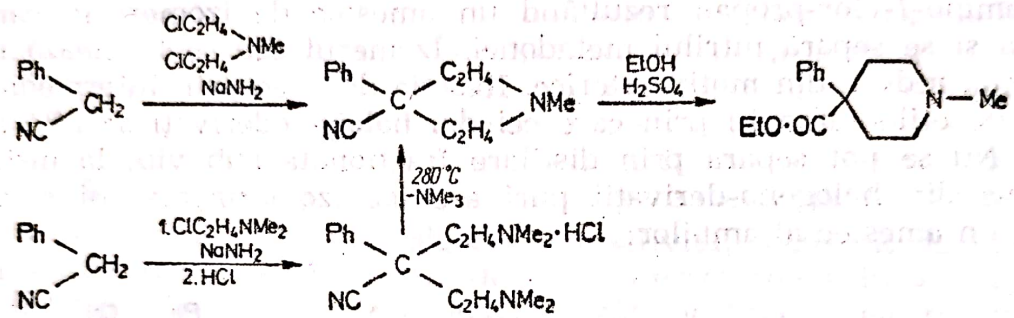
În căutarea unor înlocuitori sintetici ai morfinei, a căror obținere să nu depindă de sursele naturale de alcaloizi, de activitate cel puțin egală morfinei, dar care să nu dea obișnuință și dependență de drog, s-au

Scanned with OKEN Scanner

sintetizat sute de derivați de structură mai mult sau mai puțin apropiată morfinei. Dintre aceștia, Petidin, Trimeperidin și Metadon dețin primele locuri între analgezicele de sinteză.

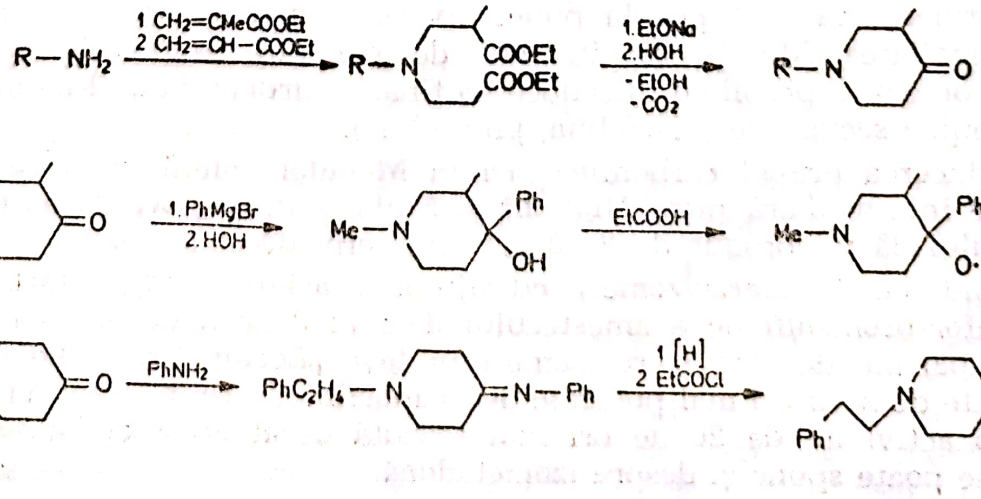
Petidin (37, *Mialgin**, *Meperidin, Dolosal)* are o activitate de 5—6 ori mai slabă ca a morfinei, dar mai intensă decât a codeinei, o durată de acțiune de numai 2—3 ore și un pericol de obișnuință mai mic. Se folosește în tratarea bolnavilor cu dureri nu prea intense, în prenarcoză, intervenții chirurgicale de scurtă durată și în analgezia obstetrică.

Este esterul etilic al acidului *1*-metil-*4*-fenil-piperidin-*4*-carboxilic și se obține din azot-iperită și cianură de benzil în prezența amidurii de sodiu în solvent organic aprotic, anhidru (de exemplu, toluen) la reflux. Evitarea efectului vezicant al azot-iperitei a impus utilizarea clorurii de dimetilaminoetil și ciclizarea termică la 270—290°C a monoclorhidratului diaminei cu eliminarea trimetil-aminei.



Componentele halogenate rezultă din reacția aminelor respective cu etilenoxid sau etilenclorhidrină și transformarea finală cu clorură de tionil a grupei hidroxilice în clor.

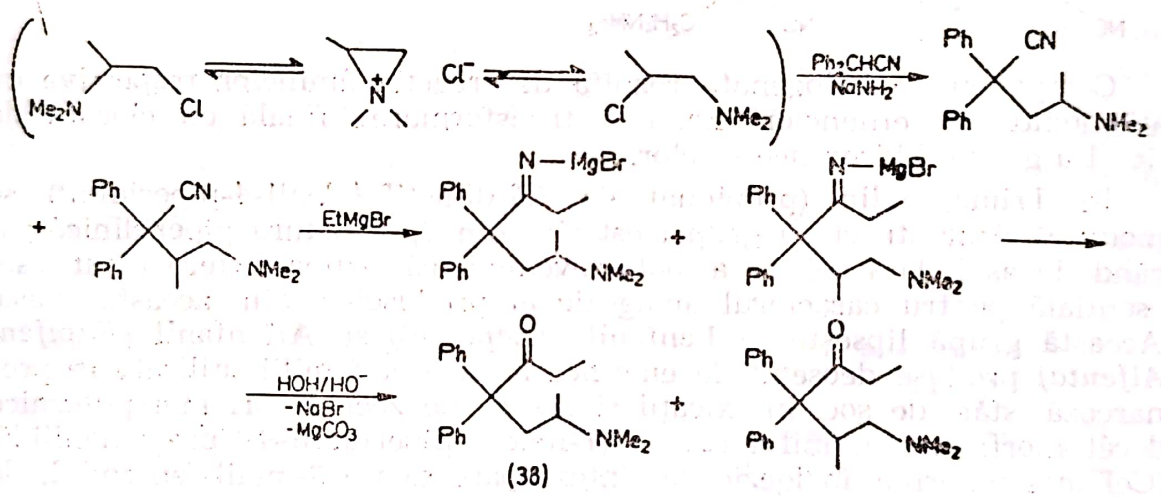
În **Trimeperidin** (propionat de *1,3*-dimetil-*4*-fenil-*4*-piperidinil) se modifică doar structura grupei esterice din *4*, structura piperidinică jucând de astă dată rol de alcool, dovedind că grupa esterică nu este esențială pentru caracterul analgezic al produselor din această clasă. Această grupă lipsește în **Fentanil** *(Leptanal)* și **Alfentanil** *(Rapifen, Alfenta)* produse deosebit de energice al acestei familii utilizate în prenarcoză, stări de șoc, intoxicații și arsuri, de zeci de ori mai puternice decât morfina. Fentanilul este N-(*1*-fenetil-piperidinil-*4*-)-propionanilidă. (Cel mai puternic analgezic de sinteză pare să fie *3*-metil-fentanilul, de circa 1 000 ori mai activ ca morfina, folosit drept stupefiant.) Se obțin



prin sinteza clasică a ciclului piperidinic din alchilamină și esteri acrilici, ciclizare Dieckmann la piridonă, care adiționează PhMgBr și se esterifică, sau condensează cu anilină, se reduce și se acilează.

Din grupa Metadonei sunt câteva produse cu largi aplicații. **Metadon** (38, *Sintalgon**) este un analgezic egal ca intensitate de acțiune morfinei, cu timp de acțiune de 6—8 ore, dar cu o dependență de drog care se instalează mai greu. Se poate administra per os cu aceleași contraindicații ca și morfina. Este clorhidratul *6*-dimetilamino-*4,4*-difenil-*3*-heptanonei, s-a sintetizat și s-a introdus în terapeutică în al doilea război mondial.

Materia primă este difenil-acetonitrilul (din clorură de benzhidril și cianură), iar intermediarul important, nitrilul metadonei. Sodarea cu amidură de sodiu a difenil-acetonitrilului oferă un compus de reactivitate mărită, care se C-alchilează cu *1*-dimetilamino-*2*-clor-propan sau *2*-dimetilamino-*1*-clor-propan rezultând un amestec de izomeri în care predomină și se separă nitrilul metadonei. Izomerul său se formează în cantități mai reduse din motive sterice. Reacția decurge prin intermediul unei sări de etilen-amoniu prin care cei doi halogenoderivați se află în echilibru. Nu se pot separa prin distilare fracționată sub vid; la distilarea unuia din halogeno-derivații puri are loc izomerizarea lui și se colectează un amestec al ambilor:



(38)

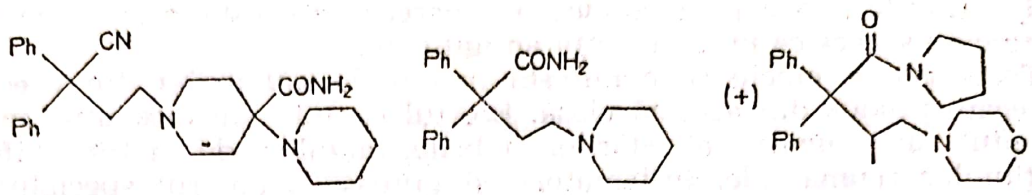
Nitrilul metadonei este intermediarul întregii clase de produse. Pentru obținerea sa s-au pus la punct diverse procedee, dar toate apelând la C-alchilarea difenil-acetonitrilului, de exemplu, cu propilen-oxid sau tosilat de clorizopropil cu introducerea finală a grupei dimetil-aminice sau altei amine secundare (morfolina, piperidina).

Reducerea grupei carbonilice, ca în **Metadol,** oferă un produs cu acțiune intermediară între Mialgin* și Sintalgon*, dar acetilarea (+)Metadol-ului dă un produs de 2—3 ori mai activ decât (—)Metadona.

Scindarea în stereoizomeri cu ajutorul acidului *D*(+) tartric sau *D* camfor-bromsulfonic a amestecului de metadone a dovedit că activitatea aparține de fapt stereoizomerului levo *(Levometadon, Polamidon)* care este de 2—3 ori mai puternic decât morfina, în timp ce forma dextro avea o activitate de 20 de ori mai scăzută decât acest etalon. Același lucru se poate spune și despre izometadonă.

Scanned with OKEN Scanner

Compușii înrudiți păstrează structura nitrilului (**Piritramid,** *Dipidolor*), amidei (**Fenpipramid,** *Piafen, Baralgin*+) și amidei substituite (**Dextromoramid,** *Palfium*) a Metadonei:



Un deosebit succes comercial a realizat **Propoxifen** (propionat de *1*-benzil-*3*-dimetilamino-*2*-metil-*1*-fenil-propanol), care pe piață a rezistat doar ca **Dextropropoxifen** *(Propofan*+*, Wysegic, Develin, Analvic),* prescris în durerile de cele mai diverse origini.

Trecând în revistă numeroșii compuși cu proprietăți analgezice naturali, de semi-sinteză și sintetici, se poate conclude că elementele structurale comune sunt o grupă fenilică grefată la un carbon cuaternar sau terțiar (cu o legătură C—O) unit printr-o punte etilenică la un atom de azot terțiar puternic bazic. Structura Fentanil arată că atomul de carbon central poate fi înlocuit cu cel puțin atâta succes cu un azot terțiar. Există însă analgezice recente în care aceste elemente nu se mai regăsesc.

Descoperirea de noi analgezice cu activități deosebit de intense face ca aceste reguli să fie rapid depășite. Cercetările actuale nu urmăresc obținerea unor produse mai active decât morfina, ci găsirea unora care să dea mai greu obișnuință și dependență.

1.6. ANTITERMICE – ANALGEZICE – ANTIINFLAMATORII

Medicamentele antitermice au acțiune sedativă asupra centrilor termoregulatori și ai percepției durerii. Temperatura normală a corpului uman este 36,7—37°C. Datorită unor toxine microbiene sau unor dezechilibre electrolitice, centrii termoregulatori funcționează la un nivel ridicat. Toxinele modifică „valoarea prescrisă în dispozitivul de automatizare" și aceasta se păstrează până la tratarea cu antitermice. Antitermicele (antipiretice) au acțiune deprimantă, sedativă asupra acestor centri și coboară temperatura anormal de ridicată a organismului în stările febrile, fără a avea însă acțiune asupra indivizilor cu temperatura normală. Înregistrând temperatura anormală a sângelui, centrii termoregulatori pun în mișcare mecanismele de eliminare a căldurii (transpirație, vasodilatare capilară, eliminare pulmonară mărită), când apare senzația de frig (frison).

Alături de efectul antitermic cele mai multe produse au și un efect analgezic în migrene, nevralgii și dureri viscerale mai slabe prin antagonizarea acetil-colinei, histaminei și serotoninei producătoare de dureri. Acest efect este mult mai scăzut decât la morfină și înlocuitorii săi.

Multe medicamente din această clasă au proprietăți antiinflamatorii, probabil prin retardarea sintezei și eliberarea prostaglandinelor responsabile de apariția inflamațiilor (prostaglandinele sunt hormoni tisulari cu structura de acizi grași nesaturați cu 20 de atomi de carbon). Cum majoritatea formelor bolii reumatice sunt de fapt inflamații, o între-

Scanned with OKEN Scanner

buințare majoră a acestor produse este tratarea simptomatică a afecțiunilor reumatoide.

Unele produse au proprietăți uricozurice (favorizează eliminarea urinară a uraților, care prin depunere generează afecțiunile gutoase) și se folosesc cu succes ca medicamente antigutoase.

Toate aceste efecte se manifestă mai mult sau mai puțin pregnant la fiecare produs din această clasă. Efectul complex le face utile în tratamentul simptomatic al stărilor febrile, algiilor de naturi diferite, afecțiunilor reumatoide, inflamatorii și gutoase. Numărul specialităților farmaceutice din această categorie este remarcabil de mare.

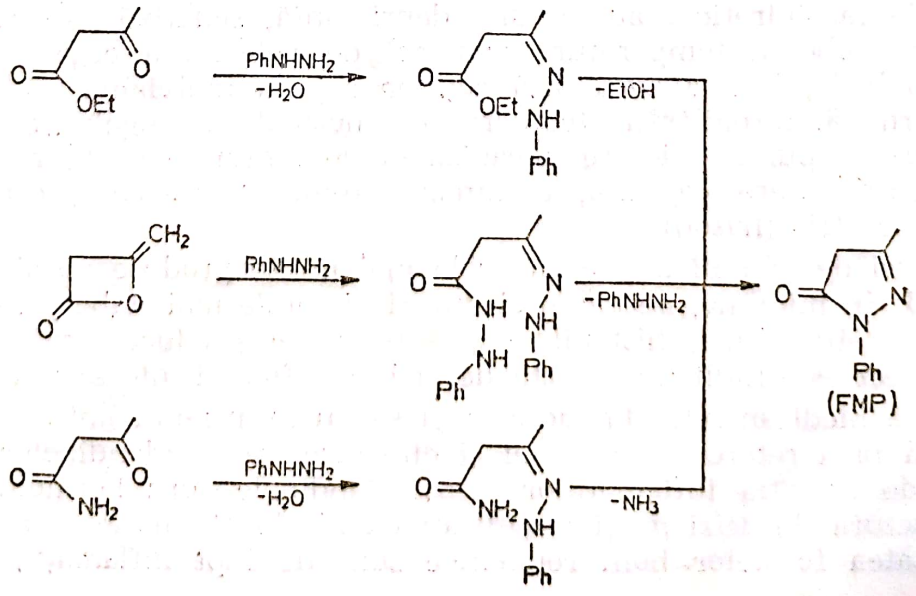
Din punct de vedere chimic produsele se încadrează în clasa derivaților pirazolonici, pirazolidin-dionici, salicilici, *p*-amino-fenolici, acizilor aril-antranilici, aril-acetici etc.

1.6.1. DERIVAȚI PIRAZOLONICI

Primul medicament antitermic a fost un alcaloid natural, chinina, folosit împotriva febrei paludice (malaria). În încercările de a sintetiza ciclul chinolinic caracteristic acestui alcaloid s-a ajuns la fenil-metil-pirazolonă, produs fără proprietăți antipiretice, prin metilarea căreia a rezultat primul antipiretic industrial: antipirina. Introducerea în structura acesteia a unui azot terțiar ca în morfină, printr-o grupă dimetil-aminică, a dat un puternic antitermic folosit și astăzi: aminofenazona.

Fenazona (39, *Antipirina*) nu este un medicament antitermic propriu-zis din cauza intensității de acțiune modeste. Se folosește ca bază în obținerea de săruri cu antitermice-analgezice cu caracter acid (acid salicilic, oxichinolin-sulfonic) și drept intermediar în obținerea aminofenazonei și noraminofenazonei.

Este *1*-fenil-*2,3*-dimetil-*5*-pirazolona și rezultă și astăzi pe calea clasică a condensării derivaților dicetonici cu fenilhidrazina. Procesele tehnologice actuale utilizează esterii acetil-acetici și (mai puțin) dicetena în obținerea *1*-fenil-*3*-metil-*5*-pirazolonei (FMP) care urmează să fie metilată ulterior:



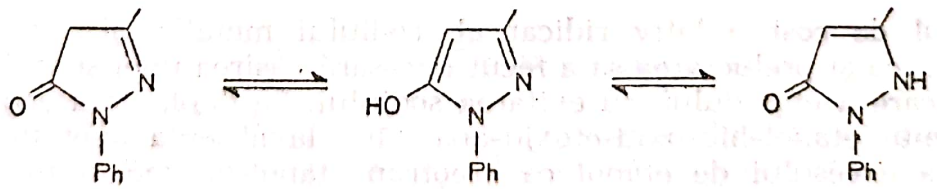
O simplă amestecare a esterului acetil-acetic cu o soluție alcoolică conținând fenil-hidrazina în raport stoechiometric conduce la hidrazonă. Reacția decurge la 40—45°C în 12 ore, iar sfârșitul ei se recunoaște prin dispariția fenil-hidrazinei (cu soluție F e h l i n g nu mai precipită oxidul cupros). Prin încălzirea la reflux a masei de reacție are loc ciclizarea cu randament global de 90—95% în FMP. În practică se evită utilizarea fenil-hidrazinei preferându-se clorhidratul sau sulfatul său. Procesul industrial se desfășoară în soluție apoasă în care sulfatul se solvă bine, unde la tratarea cu alcalii este pusă în libertate fenil-hidrazina:

$$2\,PhNH\overset{+}{N}H_3\,SO_4^{2-} + 2\,NaOH \longrightarrow 2\,PhNHNH_2 + Na_2SO_4 + 2\,H_2O$$

Reacția de condensare-ciclizare decurge la 80—85°C, timp de 2—3 ore, după care prin neutralizarea cu HCl, $NaHSO_3$ sau H_2SO_4 la $pH=5,2—5,4$ a soluției sării solubile de pirazolonă și răcire la 20°C cristalizează și se centrifughează pirazolona. Randamentele ating 95% dacă se utilizează fenil-hidrazina proaspăt distilată și 90% cu clorhidratul ei. Utilizarea esterului butilic în locul celui etilic nu aduce avantaje economice deosebite și introduce o fază suplimentară de distilare a azeotropului butanol-apă.

Reactivitatea remarcabilă a dicetenei face ca la contactul cu fenil-hidrazina să aibă loc, printr-o reacție exotermă, formarea hidrazon-hidrazidei care și ea ciclizează la cald. Reacțiile se desfășoară în solvent organic aprotic anhidru (de exemplu, benzen) mai întâi la 20°C, apoi încălzirea lentă până la reflux unde se menține scurt timp. Randamentele sunt mai slabe. Viteza mare de reacție și dificultățile de purificare a dicetenei fac să apară produse de condensare nedorite, din care cauză se preferă utilizarea unor agenți mai puțin activi, drept care dicetena se transformă în esterul și amida acetil-acetică.

FMP este un produs de tonaj mare în industria de produse organice fine și se folosește pentru transformarea ulterioară în coloranți și medicamente. Utilizarea sa drept intermediar este justificată de reactivitatea metilenului activ din poziția *4*. Aciditatea C^4 este datorată tautomeriei ceto-enolice a acestei structuri. Forma ceto-enolică explică reactivitatea la nitrozare și cuplare cu diazoderivați aromatici la C^4, iar forma iminică explică metilarea la N^2:



Esterul acetil-acetic rezultă din acetat de etil prin condensare de esteri în prezența unor baze suficient de puternice pentru a protona unul din hidrogenii grupei metilice, activat de vecinătatea carbonilului. Reacția are loc în prezența sodiului (agent energic, dificil și periculos de manipulat), a etoxidului, hidrurii sau amidurii de sodiu, când rezultă și sarea de sodiu a cetoesterului. Eficiența catalizatorului scade în seria $Na/NaNH_2/EtONa$, dar selectivitatea procesului (evitarea produselor secundare) și randamentul cresc în aceeași serie.

Scanned with OKEN Scanner

Tratarea acetatului de etil anhidru cu sodiu sub formă de sârmă sau foițe sau cu EtONa și menținerea 2—3 ore a masei de reacție, prin răcire, la reflux ușor, până la încetinirea degajării de hidrogen, apoi încălzirea la reflux până la încetarea acestei degajări (7—8 ore) conduce la un amestec de cetoester și sare sodică. Trecerea masei de reacție peste o soluție AcOH 50% pentru transformarea sării de sodiu a cetoesterului, neutralizarea cu sodă a excesului de acid, decantarea, distilarea și rectificarea sub vid a cetoesterului conduce la un produs de concentrație minimă 95% și max. 0,5% AcOH.

$$2\,CH_3COOEt \xrightarrow{EtONa} CH_3-CO-\overset{\cdot\cdot}{C}H(:Na^+)-COOEt \xrightarrow{H^+} CH_3COCH_2COOEt$$

Agentul de condensare cel mai folosit este EtONa. Randamentul în cetoester depinde de tăria bazei utilizate drept catalizator. Din acest punct de vedere ar trebui preferat sodiul dacă nu ar genera și produsele secundare de condensare aciloinică (se obțin cantități mici de $CH_3CHOH \cdot COCH_3$) sau amidura dacă n-ar rezulta și amida acetil-acetică. Se pare că în cazul folosirii sodiului metalic, agentul de condensare este tot etoxidul deoarece reacția este inițiată foarte greu în absența unor minime cantități de alcool.

În obținerea FMP esențială pentru randament este puritatea cetoesterului. Acesta se distilă înainte de utilizare. Dacă esterul urmează să fie depozitat, se condiționează cu mici cantități de antioxidanți, care nu deranjează procesul de ciclizare. La utilizarea în scopul obținerii altor esteri acil-acetici (benzoil-acetic, butiril-acetic) antioxidantul se îndepărtează prin oxidare energică cu bicromat și acid mineral.

Stabilitatea în timp depinde de natura cetoesterilor, respectiv de reactivitatea grupei carbonilice și a metilenului activ. Esterul succinil-succinic este un solid care se poate păstra un timp indefinit, esterul acetil-acetic nu se poate conserva fără agenți de stabilizare, iar cel formil-acetic este instabil și poate fi păstrat doar sub forma sării de sodiu. Stabilitatea mai mare a sărurilor se explică prin distribuirea sarcinii anionice pe cei trei centri (tautomerie ceto-enolică):

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}=CH=\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt$$

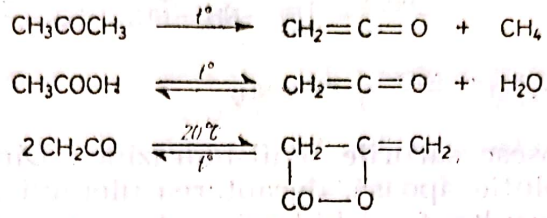
Prețul de cost relativ ridicat al sodiului metalic și pericolele la manipularea și prelucrarea sa a făcut necesară găsirea unei soluții comode de fabricare a etoxidului, cu evitarea sodiului. La deplasarea echilibrului în sistemul etanol-hidroxid-etoxid-apă până la absența apei în distilat, distilarea excesului de etanol ca azeotrop etanol-benzen, a urmelor de etanol prin încălzire sub vid la 100°C și insuflare de azot uscat se obține pulberea de etoxid tehnic.

$$EtOH + NaOH \rightleftharpoons EtONa + H_2O$$

Ciclizarea pirazolonică poate folosi dicetena. Prin piroliza acetonei sau acidului acetic la 600—700°C, într-un tub de cupru pe care se bobinează secundarul unui transformator sau în cuptor electric cu tuburi de

Scanned with OKEN Scanner

sicromal, rezistent la coroziune și suficient de ieftin (la temperatura de lucru, în prezența apei, coroziunea este totuși mare și tuburile se înlocuiesc periodic), rezultă cetenă cu randament de 40—50% alături de produse gazoase de descompunere (CO, CO_2, CH_4, C_2H_2, H_2O etc.).

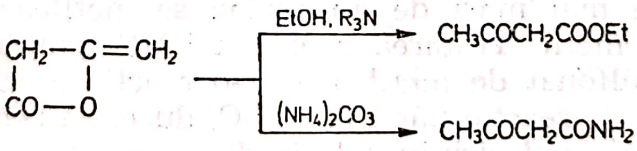


Gazele de reacție se răcesc brusc cu o ploaie de acetonă. În soluția acetonică, cetena dimerizează în 24 h printr-o reacție exotermă lentă. Soluția dicetenică se folosește scurt timp după obținere din cauza pericolului de condensări ulterioare. Aceste reacții nedorite sunt inhibate de prezența $ZnCl_2$ și $MgCl_2$, care măresc stabilitatea soluției dicetenice la câteva săptămâni.

Dicetena, lichid instabil, lacrimogen și sufocant se poate obține prin evaporarea sub vid a acetonei și distilarea la vid avansat a dicetenei. Există întotdeauna un pericol de explozie, din cauza descompunerii unor produse secundare de condensare superioară și chiar a retransformării în cetenă. Descompunerile sunt exoterme și reacția se autoambalează fiind necesară protejarea instalației cu blinduri de siguranță largi, de evacuare în atmosferă. Toxicitatea cetenei (similară cu a fosgenului), pericolul descompunerilor la distilare, coroziunea ridicată a gazelor de reacție la piroliză ridică probleme deosebite de tehnologie, inginerie și protecție a muncii.

Randamentele în pirazolonă la folosirea dicetenei sau soluțiilor sale nu depășesc 65—70% din cauza selectivității mici a reacției rapide. Se mai formează *4,4'*-bis-pirazolona și *1*-fenil-*5*-metil-*3*-pirazolona în faza finală de încălzire a masei de reacție.

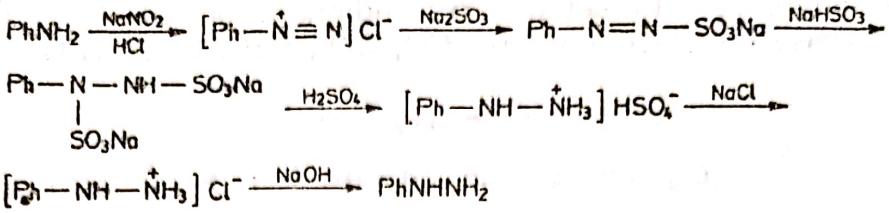
Dicetena se poate transforma cu randamente de circa 90% în ester acetil-acetic la tratarea cu alcool în prezența cantităților catalitice de amine alifatice sau în amidă în soluții apoase de carbonat de amoniu:



Fenilhidrazinele se obțin prin reducere cu sulfit-bisulfit a sărurilor de diazoniu. Anilina se diazotează la 5—10°C în soluție clorhidrică cu $NaNO_2$ 40% cu randamente cantitative. Soluția clară a clorurii de fenil-diazoniu se trece la 20°C peste o soluție de sulfit-bisulfit, se menține o oră la această temperatură și *p*H=5,5—6, apoi se mai încălzește 2 ore la 80°C. Se obține azo-sulfonatul, apoi hidrazo-disulfonatul care s-ar putea separa prin salefiere energică. Hidroliza acestuia cu o soluție sulfurică are loc la o ușoară încălzire, apoi la 100°C, până la încetarea degajării de SO_2 (acesta este preluat de un ejector cu aburi și absorbit în alcalii). Se obține o soluție a sulfatului solubil de fenil-hidrazină, care se neutralizează cu carbonat până la *p*H=6 și se trece la sinteza FMP. Pentru separare,

Scanned with OKEN Scanner

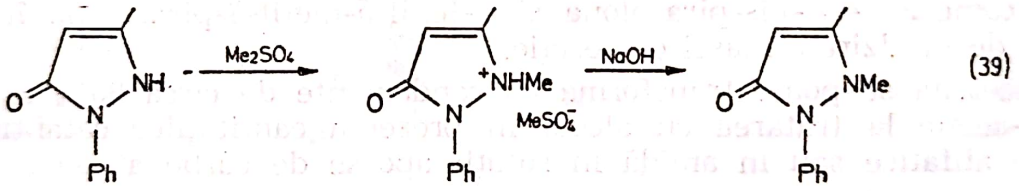
sulfatul se transformă în clorhidrat insolubil, care se filtrează și se poate păstra.



De obicei se folosesc sărurile fenil-hidrazinei. Din acestea la tratare cu NaOH 40% în soluție apoasă, decantarea uleiului de hidrazină și distilarea sa sub vid rezultă fenil-hidrazina de puritate avansată. Aceasta este însă deosebit de toxică și se oxidează rapid, ceea ce face necesară o distilare suplimentară înainte de folosire. Pentru evitarea manipulării acesteia și a degradării oxidative se preferă obținerea in situ în reactorul de condensare cu ester acetil-acetic, la 35—40°C, prin tratarea sării în fază apoasă cu leșie până la $pH=6,2$.

Metilarea FMP se poate face cu clorură de metil (necesară autoclavă și gazul lichefiat în butelii sub presiune), bromură sau iodură de metil (scumpe), dimetilsulfat (toxic, se lucrează la presiune normală, eficient, de import), tosilatul sau benzensulfonatul de metil (agenți blânzi, fabricați în țară, relativ scumpi).

În procedeul de formare in situ a fenil-hidrazinei, la simpla răcire a masei de reacție FMP cristalizează și se centrifughează. Pentru metilare cu dimetil-sulfat, temperatura de lucru este 150°C, iar mediul de reacție white-spirit ($pf=160—180$°C), excesul de reactant 25%. Reacția se termină în 3 ore și rezultă sarea de antipirină insolubilă. Baza se separă prin neutralizare, extragere cu benzen din faza apoasă și evaporarea solventului. Rezultă antipirina brută care se recristalizează din apă până la puritate farmaceutică.



(39)

Cantitățile cele mai mari de antipirină se metilează cu tosilat sau benzensulfonat de metil. Tratarea rapidă a FMP anhidrificate, la 120—140°C, cu benzensulfonat de metil, printr-o reacție exotermă care ridică temperatura masei de reacție până la 200°C, duce, cu randament de 90%, la benzensulfonat de antipiriniu folosit direct în tehnologia aminofenazonei.

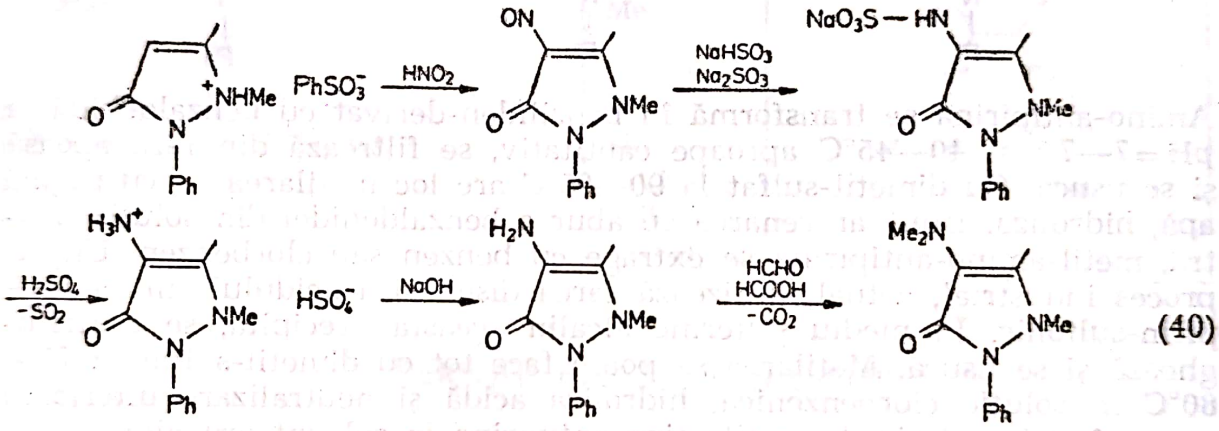
Bazicitatea antipirinei face posibilă utilizarea ei în obținerea de săruri cu acidul salicilic *(Spondilon, Migralgin)* și acetil-salicilic *(Acetopirin)* produse cu caracter antitermic-analgezic-antireumatic.

Aminofenazona* (40, *Aminopirin, Piramidon*) este *1*-fenil-*2,3*-dimetil-*4*-dimetilamino-*5*-pirazolona sau dimetilamino-antipirina. Are aceleași proprietăți ca și antipirina, dar efecte mult mai intense. Se folosește în tratarea stărilor febrile (gripă) și a durerilor de intensitate mică. În reumatism are efecte similare salicilaților, dar este mai bine tolerată. Datorită pericolului destul de rar întâlnit de leucopenie și agranulocitoză (scăderea numărului de leucocite granulare) face necesară verificarea tablou-

Scanned with OKEN Scanner

lui sangvin și evitarea curelor de peste 2—3 săptămâni. În unele țări a fost scoasă din medicația curentă împreună cu produsele din aceeași familie (**Ramifenazona, Metamizol**). În SUA se folosesc mult salicilații și paracetamolul (Acetaminofen), care la noi se folosesc puțin ca antipiretice-analgezice, și practic deloc Aminofenazona, mult utilizată la noi.

O suspensie de benzensulfonat de antipiriniu în soluție sulfurică la —5+0°C se nitrozează cu azotit de sodiu sub agitare energică (fază heterogenă) când rezultă un precipitat verde de nitrozo-antipirină, care se filtrează și se usucă — randament 93—95%. Pasta de nitrozoderivat se reduce cel mai simplu cu soluție sulfit-bisulfit (din soluție $NaHSO_3$ și NaOH) la *p*H=5,5. Reacția este exotermă și temperatura crește până la 40°C, se mai încălzește 4 ore la 50—60°C și o oră la fierbere, când rezultă amino-antipirin-sulfonat. Pentru hidroliză se tratează cu o soluție sulfurică la 80°C, apoi se menține la 95—100°C sub barbotare de aer până la încetarea degajării de SO_2. Soluția conține sulfat de amino-antipirină, iar randamentul reducerii este aproape cantitativ:



(40)

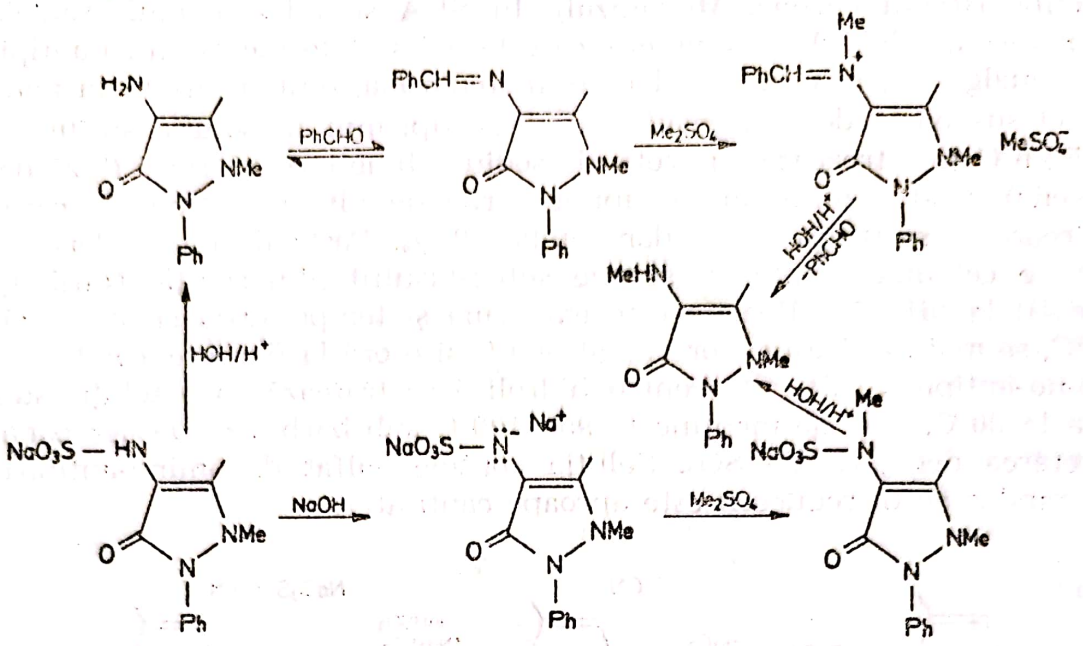
Metilarea exhaustivă cu formaldehidă și acid formic reducător este caracteristică aminelor alifatice. Reacția decurge cantitativ la *p*H=5—5,5, în câteva ore, la fierbere și sfârșitul se recunoaște după încetarea degajării de dioxid de carbon. După neutralizarea formiatului de aminofenazonă cu NaOH, amina se extrage în etape cu benzen, extractul se evaporă sub vid, reziduul se recristalizează din alcool până la puritate 99,5% (randament față de amină 60%).

Aminofenazona* este un bun antitermic, analgezic și chiar antireumatismal, se administrează oral și are un gust amar. Sarea sa cu acidul 8-oxichinolin-sulfonic *(Acalor*)* se folosea în stările gripale. Solubilitatea sa în apă este scăzută, dar totuși se resoarbe repede în tubul digestiv. Prin introducerea unei grupe sulfonice solubilitatea sa crește mult și se poate administra parenteral ca soluție apoasă. Înlocuirea unui metil cu grupă metansulfonat dă **Metamizol** (41, *Algocalmin*, Noraminofenazonă, Noramidopirin, Baralgin+, Novalgin*) cu efect antipiretic-analgezic dublu.

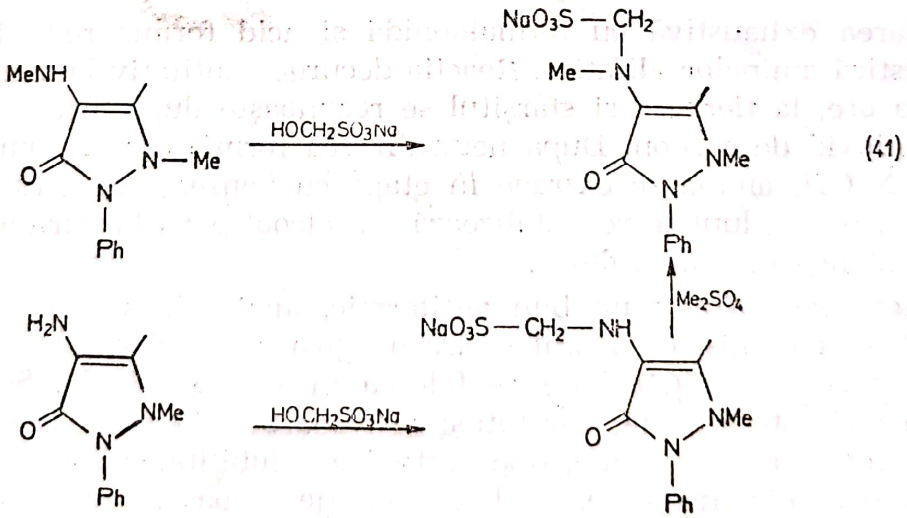
Metil-amino-antipirin-metansulfonatul de sodiu în organism se transformă ca și aminofenazona în metil-amino-antipirină care mai are carac-

Scanned with OKEN Scanner

ter antipiretic-analgezic și este mai ușor tolerată. În obținerea sa problema importantă este cea a monometilării selective a amino-antipirinei:



Amino-antipirina se transformă în benziliden-derivat cu benzaldehidă la *p*H=7—7,5 și 40—45°C aproape cantitativ, se filtrează din faza apoasă și se usucă. Cu dimetil-sulfat la 90—95°C are loc metilarea și, cu puțină apă, hidroliza. După antrenarea cu abur a benzaldehidei din soluția neutră, metil-amino-antipirina se extrage cu benzen sau clorbenzen. Un alt proces industrial, actual, utilizează sarea disodică a acidului amino-antipirin-sulfonic. În mediu puternic alcalin aceasta precipită, se centrifughează și se usucă. Metilarea se poate face tot cu dimetil-sulfat la 75—80°C în soluție clorbenzenică, hidroliza acidă și neutralizare ulterioară conducând la soluția de metilamino-antipirina în solvent organic:



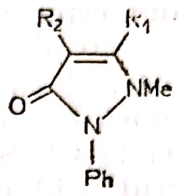
(41)

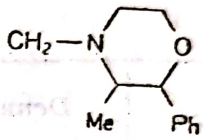
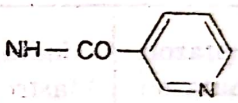
Tratarea acestei soluții cu o soluție de formaldehidă și bisulfit (conține oximetan-sulfonat de sodiu) la *p*H=5,5—6 și 65—70°C conduce la noraminofenazonă în faza apoasă și metilamino-antipirina nereacționată în faza organică, ce se recirculă. La concentrare și răcire cu sodă va cristaliza produsul sulfonat (randament circa 65%).

Succesul produselor substituite ale amino-antipirinei a făcut să se sintetizeze un mare număr de derivați similari (tab. 1.13) divers substituiți în *3* și *4*.

TABELUL 1.13.

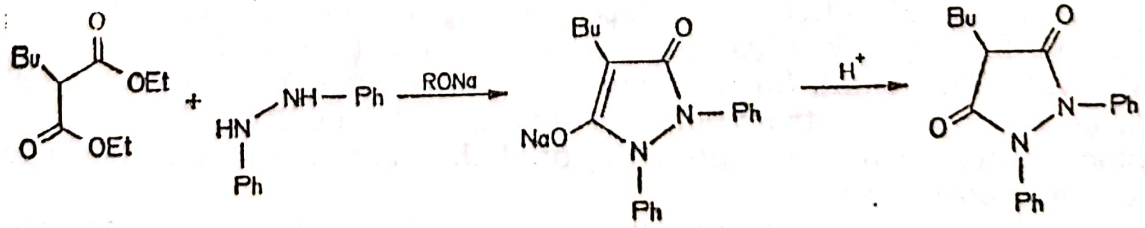
Antitermice pirazolonice



D.C.I.	*Denumire comercială*	R_1	R_2
Propifenazon	Arantil	Me	i·Pr
Ramifenazon	Isopyrin, Tomanol+, Reumanol+	Me	NH—Pr·i
Morazon	Rosimon	Me	
Nifenazon	Nicopyron	Me	
Famprofazon	Gewodin	$CH_2NMe\cdot$ · CHMe· · CH_2Ph	i·Pr

1.6.2. DERIVAȚI PIRAZOLIDIN-DIONICI

Cercetările sistematice în clasa pirazolonelor au condus la pirazolidin-dione. Cel mai important reprezentant al acestora este **Fenilbutazona*** (*Butazolidin, 1,2*-Difenil-*4*-butil-pirazolidin-*3,5*-diona), un antitermic slab, în schimb un foarte activ antireumatic și antigutos. Activitatea antiinflamatorie este asemănătoare salicilaților, dar toxicitatea sa este, din păcate, ceva mai ridicată. Indicațiile exprese sunt în poliartrită, spondilită, lombosciatică și gută. Prezintă intoleranță gastrică provocând și reactivând hemoragii și ulcer gastric, și unele efecte alergice. Se condiționează cu hidroxid de aluminiu pentru neutralizarea acidității gastrice și cu Feniramin* (antialergic) în preparatul *Fehinizon** cu toleranță mult ameliorată.



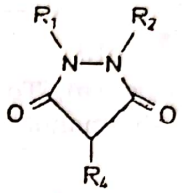
Se prepară prin ciclizarea esterului malonic substituit cu hidrazobenzen. Se preferă utilizarea esterului butilic și a unei soluții butanolice de butoxid datorită comodității obținerii alcoxidului din NaOH și posibi-

lității de ridicare a temperaturii de reacție până la 140°C prin distilare lentă a solventului la presiunea atmosferică, apoi la presiune redusă. Reziduul de sare sodică se solvă în apă și Butazolidina brută se precipită cu o soluție de AcOH (randament 60%). O altă posibilitate ar fi obținerea pirazolidin-dionei din ester malonic și hidrazo-benzen, apoi C^4-butilare cu BuBr/BuONa sau cu aldehidă crotonică și reducere catalitică.

S-au sintetizat și alți compuși din această clasă cu efecte similare, dar toxicitate mai mică față de Fenilbutazona*. Sunt divers substituiți în nucleul N^1-fenilic și la C^4. Se folosesc ca antireumatice și antigutoase (tab. 1.14). Caracterul acid permite formarea sării cu dietilaminoetil

TABELUL 1.14.

Antireumatice pirazolidin-dionice



D.C.I.	*Denumire comercială*	R_1	R_2	R_4
Mofebutazon	Diadin, Mofesal	Ph	H	Bu
Fenilbutazon	Mastroprofen+, Butazolidin	Ph	Ph	Bu
Oxifenbutazon	Flogont, Tanderil	$p\cdot HO\cdot C_6H_4$	Ph	Bu
Kebuzon	Ketazon, Ketofenilbutazon	Ph	Ph	C_2H_4COMe
Sulfinpirazon	Anturan (antigutos)	Ph	Ph	C_2H_4SOPh

amida acidului p-clorfenoxi-acetic (**Clofezon,** *Percluson, Clofedin*). Caracterul se menține și la un compus cu aceleași elemente structurale, neciclizat, rezultat la hidroliza parțială: N(2-carboxi-hexanoil) hidrazobenzen (**Bumadizon,** *Eumotol*).

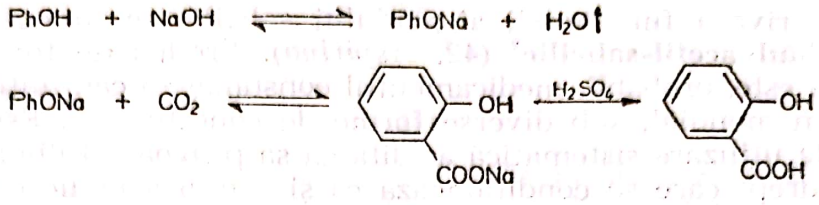
1.6.3. DERIVAȚI SALICILICI

Derivații salicilici au o pronunțată activitate antiinflamatorie (antireumatic). Acidul salicilic ca atare nu este un medicament antireumatic, ci se folosește doar ca materie primă în obținerea diverselor săruri și derivați funcționali. Se folosește drept conservant în industria alimentară și antiseptic pentru unele tratamente externe. Are proprietatea de a bloca sinteza acidului pantotenic, unul din factorii esențiali de dezvoltare a microorganismelor.

Sinteza industrială a acidului salicilic se face prin reacție Kolbe-Schmidt, de carboxilare a fenolatului de sodiu anhidru cu dioxid de carbon sub presiune. La 120°C, din fenolat de sodiu, rezultă salicilat, iar utilizarea fenolatului de potasiu impurifică produsul de reacție cu izo-

Scanned with OKEN Scanner

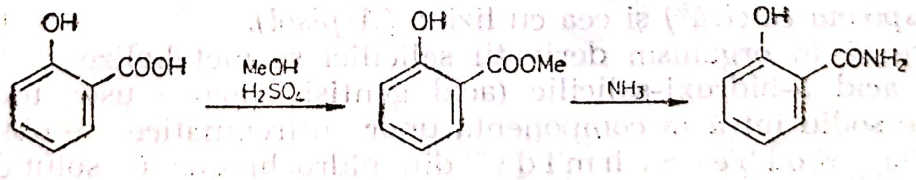
merul para: *p*-hidroxi-benzoat. Ridicând temperatura la 220°C acesta din urmă rezultă aproape exclusiv, iar la 280°C salicilatul izomerizează printr-o reacție de echilibru *(orto* ⇌ *para)*:



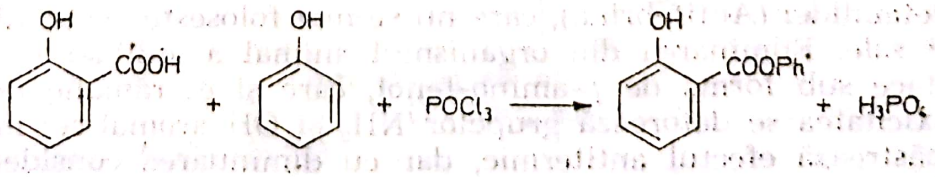
Pulberea anhidră omogenă de fenoxid rezultă într-o autoclavă cu agitator racletă, din fenol și NaOH 50%, de unde se evaporă apa la presiune atmosferică, apoi la presiune redusă până la temperatura de 180°C. În același aparat, în fază heterogenă cu dioxid de carbon, la 5 at și 100—120°C, apoi o nouă cantitate la 140—170°C și presiune mai ridicată rezultă printr-o reacție endotermă salicilatul. Când presiunea de CO_2 din autoclavă rămâne constantă, reacția se consideră terminată și salicilatul se dizolvă în apă, se decolorează cu cărbune, se precipită cu acid sulfuric și rezultă acidul salicilic brut. Purificarea sa se face prin resublimarea la presiune scăzută și 150—170°, când se obține acidul salicilic alb, acicular destinat industriei alimentare și de medicamente.

Acidul salicilic este un bun antireumatic, dar mărește aciditatea gastrică și duce la reactivarea ulcerelor gastric și duodenal. A fost înlocuit de derivații săi funcționali. Esterii se absorb ușor prin piele și se administrează percutanat ca pomezi. Se folosesc esterii metilic *(Saliform*⁺)*, etilic *(Contrheuma⁺)*, bornilic *(Kitta)*, 2-hidroxi-etilic *(Reunerton⁺)* în foarte multe preparate. De asemenea salicilamida **(Salicilamid*)** N-acetil-salicilamida **(Salacetamid)**, O-etil-salicilamida **(Etenzamid)**, dietilamida *(Sedaren⁺)*, esterul fenilic (Salol), acidul salicil-salicilic (*Disalgesic*, **Salsalat**), acidul azosalicilic (**Olsalazin**, *Dipentum*) etc.

Esterul metilic și amida se obțin pe calea esterificării în soluție metanolic-sulfurică, respectiv încălzirea soluției apoase amoniacale cu esterul metilic.

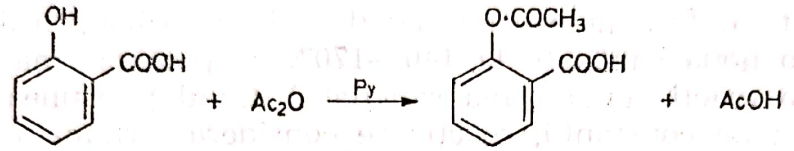


O aplicație deosebită o are esterul fenilic (Salol) obținut din acid salicilic și fenol la 120°C în prezența $POCl_3$. Inițial s-a folosit ca antiseptic intestinal. Nu hidrolizează în mediul acid gastric și trece nemodificat în intestin unde hidrolizează punând în libertate fenolul și acidul salicilic cu caracter bactericid respectiv bacteriostatic.



Cașetarea cu Salol a medicamentelor sensibile la mediu acid permit trecerea lor neafectată prin cavitatea gastrică și abia în intestin (mediu alcalin) are loc dezintegrarea stratului protector și absorbția medicamentului (principiul salolului).

Dintre derivații funcționali ai acidului salicilic se folosește în mari cantități **acidul acetil-salicilic*** (42, *Aspirina*). Produs de tonaj apreciabil, Aspirina este, probabil, medicamentul consumat în cantitățile cele mai mari pe plan mondial, sub diverse forme de condiționare. Este ușor suportat, dar la utilizare sistematică aciditatea sa provoacă tulburări gastrointestinale, drept care se condiționează ca și acidul salicilic cu agenți de tamponare a acidității. Se folosește atât în afecțiuni reumatoide, cât și în nevralgii și stări febrile, în timp găsindu-se tot mai multe efecte terapeutice și preventive acestui foarte popular produs.



(42)

Se prepară din acidul salicilic farmaceutic și anhidrida acetică în soluție de acid acetic, în prezența piridinei în cantități catalitice, la 90°C, în mai puțin de o oră. Prin cristalizare lentă și recristalizare din AcOH rezultă un produs de concentrație peste 99% cu randamente de circa 95% la recircularea soluțiilor mume. Aceeași reacție în Ac_2O, cu acid sulfuric drept catalizator are randament similar, dar separarea produsului se face prin diluarea masei de reacție cu apă, ceea ce face recuperările neeconomice. Fără catalizator, în soluție benzenică reacția durează circa 4 ore, iar randamentul nu depășește 80%. Alți agenți de acilare încercați, dar fără aplicație practică sunt cetena, clorura de acetil și acidul acetic în prezența H_2SO_4 sau $HClSO_3$ (agenții efectivi sunt anhidrida, respectiv clorura acidă formată), dar fără avantaje deosebite.

Aspirina cristalizează în două forme diferite: „cubică" și „aciculară" cu densitatea aparentă diferențiată, firmele producătoare preferând una sau alta din aceste forme, ale căror efecte terapeutice și stabilitate par să fie diferențiate. Pentru tamponarea acidității se preferă, mai nou, sarea calcică *(Aspirina calcică*)* și cea cu lizină *(Aspisol)*.

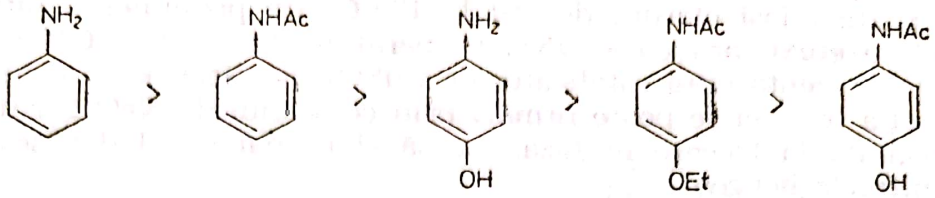
Se pare că în organism derivații salicilici se metabolizează la forma activă de acid 5-hidroxi-salicilic (acid gentisic) foarte ușor tolerat. Ca gentisat de sodiu intră în componența unor antireumatice. Se obține ușor prin reacția Kolbe-Schmidt din hidrochinonă în soluție apoasă de carbonat sau din acid salicilic prin bromurare și hidroliză.

1.6.4. DERIVAȚI AI *p*-AMINO-FENOLULUI

S-au descoperit ca urmare a revelării accidentale a efectului antitermic al acetanilidei (Antifebrina), care nu se mai folosește astăzi din cauza toxicității sale. Eliminarea din organismul animal a anilinei și acetanilidei se face sub formă de *p*-amino-fenol, care și el rămâne destul de toxic. Toxicitatea se datorează grupelor NH_2 și OH aromatice: modificarea lor păstrează efectul antitermic, dar cu diminuarea considerabilă a

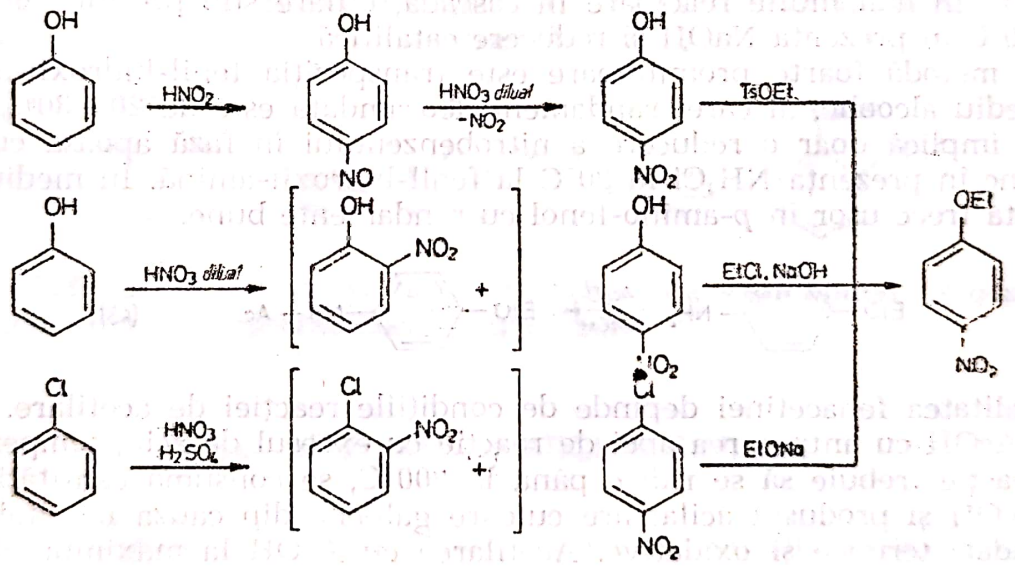
Scanned with OKEN Scanner

toxicității. De la anilina foarte toxică, dar cu proprietăți antitermice, la Paracetamol*, toxicitatea scade în seria:



Din această clasă cele mai importante produse sunt Fenacetina și Paracetamol*. **Fenacetina** (43, *p*-etoxi-acetanilida) este mult folosită în asociere cu alte antitermice-analgezice. Are activitate inferioară Aminofenazonei și Aspirinei. În organism se transformă în *p*-acetilamino-fenol, care se elimină ușor, și foarte puțin *p*-amino-fenol. Acesta din urmă produce în organism methemoglobina care dă la utilizarea unor doze exagerate sau a curelor de durată, efecte secundare: cefalee, astenie, anemie, methemoglobinemie, uneori hepatită și insuficiență renală cronică. La intoxicații acute apar cianoza membrelor, hipotermia, hipotensiunea și coma ca și la intoxicația cu amine aromatice. Din cauza efectelor secundare în unele țări acest produs este folosit foarte puțin și numai asociat.

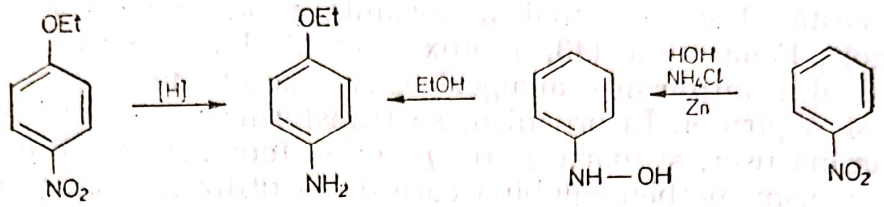
Se obține prin acetilarea fenetidinei. Intermediarul comun al mai multor procese tehnologice bazate pe fenol și clor-benzen este *p*-nitro-fenetolul obținut după următoarea schemă:



Metodele ce implică nitrarea fenolului și clorbenzenului sunt handicapate de separarea greoaie a izomerilor din amestec: cristalizează izomerul *para* din eutecticul lichid *o/p*, eutectic din care izomerii se obțin doar prin distilare la presiune scăzută. Rentabilizarea proceselor depinde de valorificarea izomerilor *orto* (care reprezintă minimum 1/3 din cantitatea de nitroderivat), problemă deocamdată incomplet rezolvată.

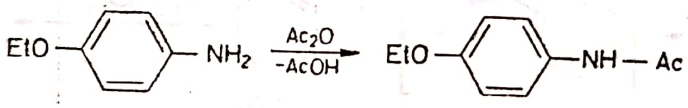
Metoda prin intermediul *p*-nitrozo-fenolului prezintă marele avantaj al selectivității substituției. Nitrozarea fenolului în soluție sulfurică cu azotit introdusă concomitent cu fenolul la 0—5°C decurge cu randament de 80%. Pasta filtrată de *p*-nitrozo-fenol (nu se stochează sau usucă din cauza pericolului de autoaprindere) se oxidează imediat la temperatura de 20—30°C cu o soluție de HNO_3 20% sau cu filtratul unei șarje anterioare (randament 80—90%).

Etilarea *p*-nitro-fenolului în soluție alcoolică la reflux cu tosilat și menținerea *p*H-ului la 7—8 cu NaOH dă fenetol cu randament de 90%. Se mai poate folosi clorura de etil la 120°C sub presiune. *p*-Nitro-clorbenzenul se etoxilează cu EtONa, preparat in situ din NaOH și EtOH, la 75°C în prezența unui catalizator de $CuSO_4$ — glicerină în mediu alcalin. Evoluția reacției se poate urmări prin consumul de NaOH. Nitrofenetolul precipită la trecere în fază apoasă și randamentul depășește 90% față de nitroclorbenzen.



p-Fenitidina se obține prin reducere cu fier și apă câteva ore la fierbere în prezență de electrolit și separare cu randament de 85% din masa de reacție neutră. Cu sulfură de sodiu la 100°C, timp de 24 ore, randamentul este de circa 75%. În instalațiile de mare productivitate se preferă reducerea catalitică la 20 at cu Ni-Raney, la 100°C. Purificarea se realizează prin distilare sub vid. Limitarea foarte severă a conținutului de clor-anilină (sub 0,03%) a impus un procedeu continuu de nitrozare-oxidare în mai multe reactoare în cascadă, etilare sub presiune cu EtCl la 130°C în prezența NaOH și reducere catalitică.

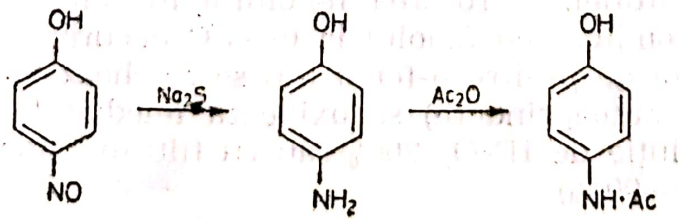
O metodă foarte promițătoare este transpoziția fenil-hidroxil-aminei în mediu alcoolic, al cărei randament deocamdată este de 20—30%. Procesul implică doar o reducere a nitrobenzenului în fază apoasă cu praf de zinc în prezența NH_4Cl la 20°C la fenil-hidroxil-amină. În mediu acid aceasta trece ușor în *p*-amino-fenol cu randamente bune.



(43)

Calitatea fenacetinei depinde de condițiile reacției de acetilare. Folosind AcOH cu antrenarea apei de reacție cu excesul de acid, temperatura de reacție trebuie să se ridice până la 200°C, se consumă cantități mari de AcOH și produsul acilat are culoare galbenă din cauza inevitabilelor degradări termice și oxidative. Acetilarea cu AcOH la maximum 130°C, 20—24 h, eventual cu adăugare finală de Ac_2O conduce la un produs mult mai deschis la culoare. Randamentul, de regulă, depășește 90%. Produsul brut se decolorează cu SO_2 reducător și cărbune și se recristalizează din apă, când puritatea depășește 98%.

Paracetamolul (44, *p*-acetil-amino-fenol, Acetaminofen) înlocuiește din ce în ce mai mult fenacetina, deoarece este mai bine tolerat, astfel că se poate aplica și în pediatrie fără riscul unor efecte secundare. Efectele



(44)

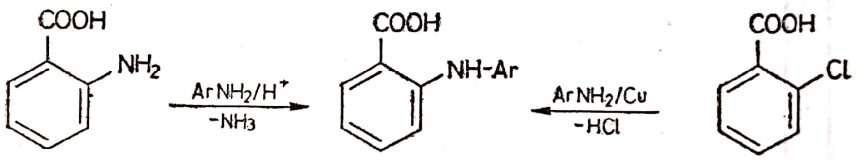
antipiretic și analgezic sunt similare cu cele ale fenacetinei. Se folosește ca atare sau în asociație cu alte antitermice (Salicilamida), analgezice (Codeină), sedative (barbiturice) și antispastice (efedrina).

Rezultă la acetilarea *p*-amino-fenolului. Acesta se obține cu randament de 80% prin reducerea nitrozofenolului cu sulfură de sodiu la 40°C și tamponarea alcalinității cu sulfat de amoniu.

Prin esterificarea hidroxilului fenolic cu acid acetilsalicilic rezultă O-acetil-salicilatul de *p*-acetil-amino-fenil (**Benorilat,** *Salipran, Benortan*), care îmbină proprietățile celor două clase de produse.

1.6.5. ACIZI ANTRANILICI

Durerile și inflamațiile din poliartrite se combat cu derivați N-aril-antranilici. Au eficiență mai mare de 15 ori decât Fenilbutazona și de 150 de ori decât Aspirina. Ca toți antiinflamatorii puternici produc deranjamente gastro-intestinale. Acizii **mefenamic** (*2,3*-dimetil-fenil-antranilic, *Pontal, Ponstyl, Parkemed*), **flufenamic** (*m*-trifluormetil-fenil-antranilic, *Dignodolin, Sastridex*), **meclofenamic** (*2,6*-diclor-*3*-metil-fenil-antranilic, *Meclomen*) și similarul **niflumic** (*m*-trifluormetil-fenil-amino-nicotinic, *Nifluril, Actol*) se prepară prin reacția aminei aromatice cu acid antranilic în prezența H_2SO_4 sau din acidul *o*-clorbenzoic și amină în prezența pulberii de cupru la temperatura de 180—200°C.



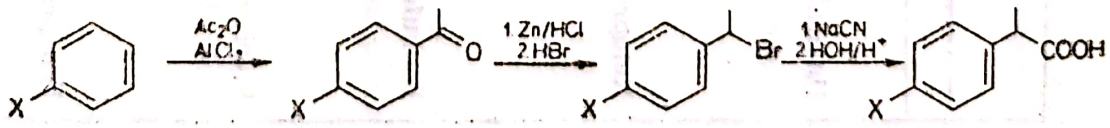
Acidul flufenamic esterificat cu dietilenglicol dă **Etofenomat** *(Algesalon, Rheumon)* mai ușor tolerat decât acizii liberi.

1.6.6. ACIZI ARIL-ACETICI ȘI SIMILARI

Acizii aril-acetici formează clasa cea mai importantă de antiinflamatorii nesteroide cu aplicații antireumatice (tab. 1.15).

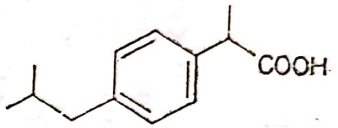
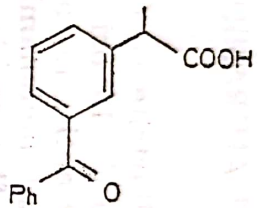
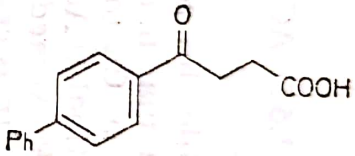
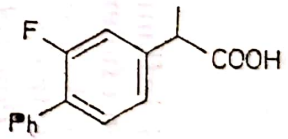
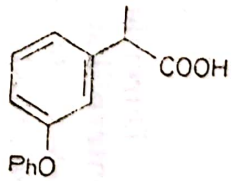
Sunt produse foarte active, dar generând deranjamente gastro-intestinale. Majoritatea au structuri aril-izopropionice și indolilacetice și au reprezentanți tipici **Ibuprofen, Diclofenac** și **Indometacin.**

Restul de acid propionic se grefează pe calea clasică a acetofenonei corespunzătoare. Aceasta se reduce, se substituie hidroxilul cu halogen la tratare cu HCl sau HBr concentrat și prin reacția cu cianură, în mediu alcoolic, rezultă nitrilul. Acesta hidrolizează ușor, în mediu acid sau alcalin:



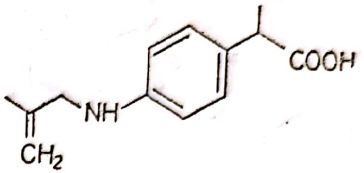
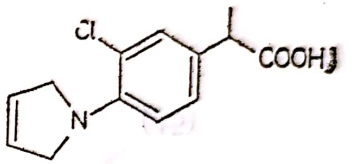
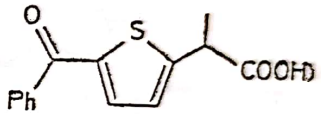
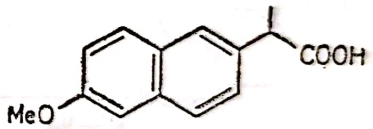
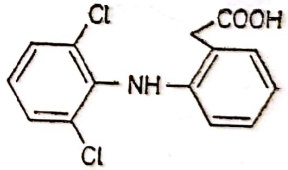
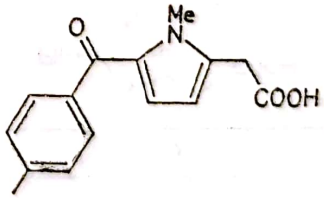
TABELUL 1.15.

Antiinflamatorii nesteroide arilacetice şi similare

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Ibuprofen	Paduden, Brufen	
Ketoprofen	Biprofenid, Europan	
Fenbufen	Lederfen, Cinopal	
Flurbiprofen	Froben, Cebutid	
Fenoprofen	Feprona, Nalgesic	

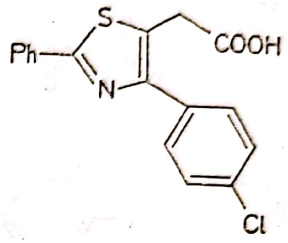
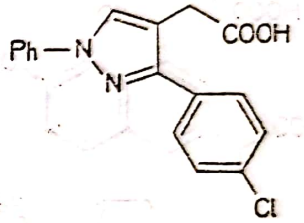
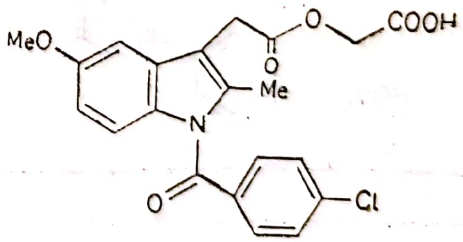
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1.15. (continuare)

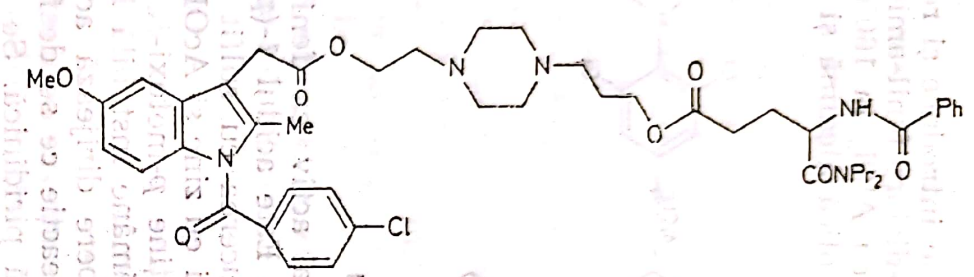
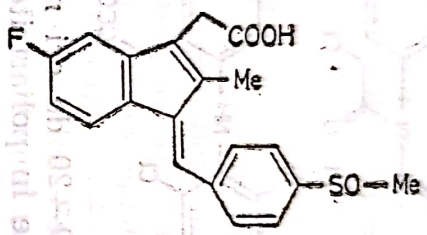
0	1	2
Alminoprofen Pirprofen	Minalfen	
Acid tiaprofenic	Rangasil	
	Surgam	
	Proxen, Apranax	
Naproxen Diclofenac	Voltaren, Effekton	
Tolmetin	Tolectin	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1.15. (continuare)

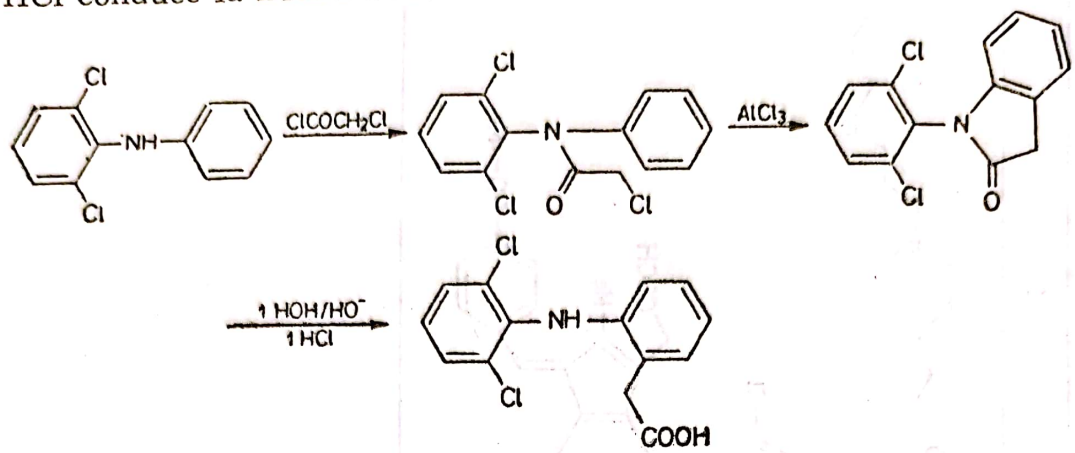
0	1	2
Fentiazac	Flogen	
Lonazolac	Ipritren, Argun	
Indometacin	Indocid	(45)
Acemetacin	Rantudil	

TABELUL 1.15. (continuare)

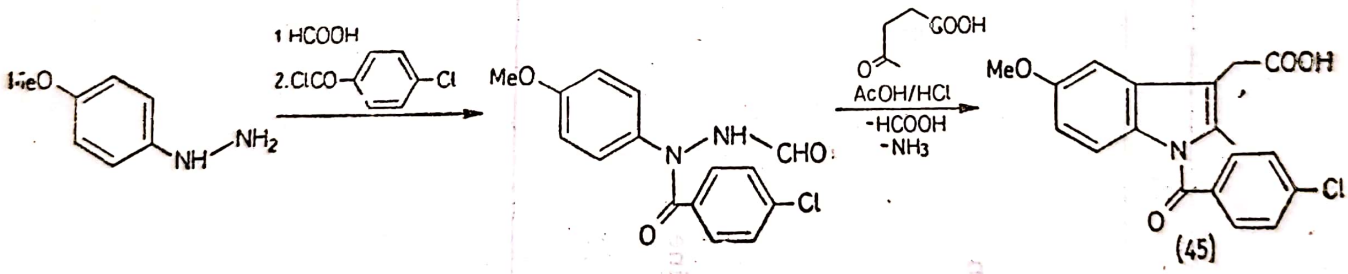
0	1	2
Proglumetacin	Protaxon	
Sulindac	Arthrocine	

Când substituentul X este atrăgător de electroni, se va introduce după construirea grupei propionice.

Tot printr-o reacție Friedel-Crafts se introduce și restul acetic pe Diclofenac. Cu clorură de cloracetil *2,6*-diclordifenil-amina suferă o N-acilare, iar cloracetil-derivatul ciclizează cu $AlCl_3$ la 160°C. Hidroliza indolinonei prin fierbere cu o soluție alcoolică alcalină și acidulare cu HCl conduce la **Diclofenac:**



Indometacin (45) este de 10—20 de ori mai activ ca fenilbutazona și obține rezultate spectaculoase în poliartrite. Este acidul *1*-(*p*-clorbenzoil)-*5*-metoxi-*2*-metil-*3*-indolilacetic. Prin reducerea cu sulfit la 5°C a *p*-anisidinei diazotate, reducerea azosulfonatului cu zinc și AcOH la 90°C și hidroliza acidă a hidrazosulfonatului se obține *p*-metoxi-fenil-hidrazina. Chiar sub formă de clorhidrat aceasta rămâne instabilă la lumină și căldură. Formilarea cu acid formic la fierbere dirijează acilarea cu clorura de *p*-clor-benzoil în α față de fenil, reacție ce se desfășoară în mediu benzenic anhidru la fierbere și cataliză piridinică. Se scindează grupa formil cu EtOH/HCl. Închiderea ciclului cu acid levulinic se face la 70—80°C în AcOH saturat cu HCl, cu randamente foarte bune.



1.6.7. ALTE ANTIINFLAMATORII NESTEROIDE

Spectrul foarte larg de acțiune al acestor produse a făcut să fie testate foarte multe alte structuri din cele mai diverse clase și multe produse să se impună în terapie.

Se folosesc antimalaricele din seria *4*-amino-chinolinei substituită la nucleu și la gruparea aminică **(Cloroquin, Hidroxicloroquin, Glafenin, Floctafenin)**, piridil-amidele acizilor benzo- și tieno-tiadiazinici **(Piroxicam, Tenoxicam)**, sărurile aurice ale tioglucozei și acidului tiomalic **(Aurotioglucoză, Aurotiomalat, Auranofin)**, penicilamină, extracte naturale de Heleborus *(Boicil forte)* cu rol analgezic și multe altele.

Scanned with OKEN Scanner

1.7. ANTITUSIVE

Tusea este un act reflex al organismului ce urmăreşte eliminarea din căile respiratorii (trahee, bronhii, plămâni) a materiilor iritante, care au pătruns accidental, sau a sputei şi secreţiilor apărute în cazul unor inflamaţii în această zonă.

În perioada ce urmează intervenţiilor chirurgicale pe aparatul respirator sau în zonele învecinate lui (traheotomie, amigdalectomie, fractură de coaste) tusea poate avea serioase efecte agravante şi este necesară prevenirea ei. În iritaţii, prin repetarea sa, tusea devine un factor agravant al iritaţiilor şi inflamaţiilor respiratorii. Persistenţa iritaţiilor slăbeşte organismul şi oferă teren propice de acces agenţilor patogeni.

Când, din diverse motive, nu se poate reprima etiologic tusea, se apelează la tratarea sa simptomatică prin medicaţie antitusivă. Aceasta urmăreşte câteva direcţii şi anume: — abolirea sau reducerea frecvenţei şi intensităţii acceselor de tuse prin deprimarea centrului tusei şi centrului respirator; — bronhodilatare cu ajutorul aminelor simpaticomimetice; — anestezie locală a receptorilor de tensiune din plămâni; — fluidificarea secreţiei bronşice cu expectorante; — combaterea tusei provocate de fenomene alergice cu antihistaminice. Se vor studia doar expectorantele şi antitusivele deprimante ale centrului tusei.

1.7.1. EXPECTORANTE

Asupra inflamaţiilor din aparatul respirator se acţionează cu expectorante clasice. Acestea produc o reducere a inflamaţiei, o mărire a cantităţii de mucus protector şi stimulează procesul de vindecare. Sărurile de amoniu (clorura, acetatul), iodurile de sodiu şi potasiu, $NaHCO_3$, acizii organici şi sărurile lor (benzoat de sodiu, citrat de potasiu, acid citric şi ascorbic) determină o hipersecreţie bronşică.

Uleiurile volatile se elimină pe cale alveolară şi bronşică şi au un uşor efect iritant la locul eliminării cu stimularea evacuării secreţiilor. Acestea sunt uleiurile de anason, pin, eucalipt, mentol. Tot o mărire a secreţiilor produce emetina din extractul rădăcinilor de ipeca (în doze ceva mai mari produce greaţă şi vomă).

Fluidificarea mucusului favorizează o eliminare uşoară, rărește accesele de tuse, care devine mai eficientă. Se folosesc diverse siropuri: patlagină, anis, aconit (extract alcoolic al tuberculilor unui arbust din Pirinei), lecviriţie (extract apos al rădăcinilor lecviriţiei, ce conţine glicirhizina — sarea de calciu a acidului glicirhizic — de 50 de ori mai dulce ca zahărul), creozotul, derivaţii guaiacolici şi mucoliticele.

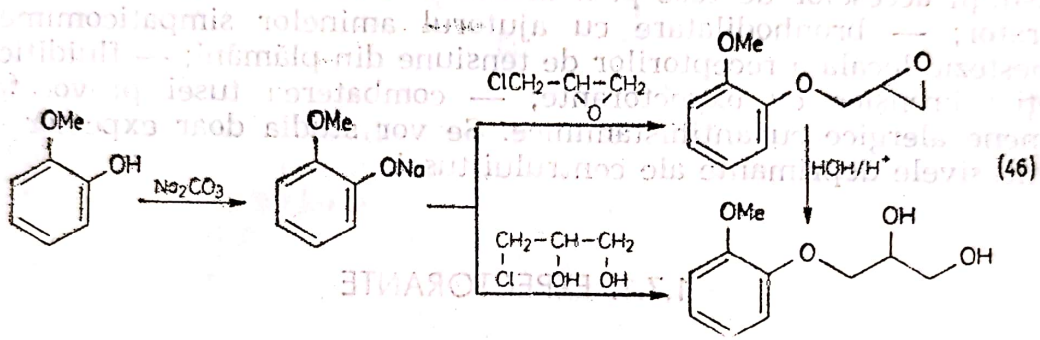
Deprimarea mai mult sau mai puţin selectivă a centrului tusei o dată cu deprimarea întregului SNC se realizează cu alcaloizii de structură fenentrenică şi izochinolinică caracteristici extractului de opiu, cu produse de semisinteză şi sintetici din categoria analgezicelor şi antihistaminicelor.

Toate aceste categorii de produse apar împreună în compoziţia diverselor specialităţi farmaceutice în care există de obicei un antitusiv depresiv, un antihistaminic, un adrenergic (efedrină sau amine simpaticomime-

Scanned with OKEN Scanner

tice) sau anticolinergic (atropină), expectorante de tipul sărurilor și siropurilor. Astfel, *Nican* conține: codeină, benzoat de sodiu, extract de cimbru, aconit și beladonă, bromoform, iar *Triatussic* conține: tiocol, benzoat de sodiu, extract de aconit, feniramin și norefedrină. Drept decongestionanți nazali se folosesc foarte multe produse ce conțin doar un antihistaminic ca Clorfeniramin și un simpaticomimetic din clasa efedrinei.

Pentru fluidificarea secrețiilor bronșice se folosește **Guaifenezin** (46, *Trecid**, *Eutuxal, Gufen*) sub formă de sirop sau comprimate în bronșite și laringite cronice. Doze mai mari evidențiază un caracter sedativ prin producerea unei relaxări a musculaturii scheletice și a somnolenței. Este 3(*o*-metoxi-fenoxi)-*1,2*-propan-diol și are o structură de eter guaiacol-glicerinic. Prin ω-carbamoilare dă un spasmolitic și relaxant muscular — **Metocarbamol.** Tratarea guaiacolului cu epiclorhidrină sau cu α-mono-clorhidrină glicerinică (din glicerină și HCl concentrat) în mediu apos carbonat alcalin formează legătura eterică. Prin hidroliza acidă se deschide și ciclul epoxidic.



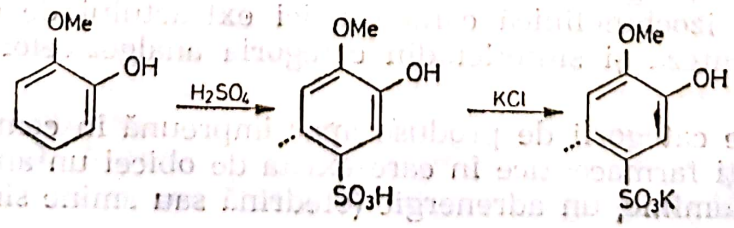
(46)

Se mai folosesc **Glicerilguietol** *(Guietural)* cu grupa etoxi în locul celei metoxi și **Anetol** (metil-*4*-propenilfenil-eter).

Principiul activ este de fapt **Guaiacolul** *(Anastil).* S-a descoperit la studierea efectelor creozotului în tuberculoză. S-a constatat că nu are efect tuberculostatic, ci doar unul expectorant. Din creozot s-au separat ca produse active guaiacolul și creozolii (derivați aril-metilați). Mirosul foarte persistent al gudroanelor de cocserie se păstrează și la guaiacolul de natură cocso-chimică în ciuda distilărilor fracționate și cristalizărilor efectuate.

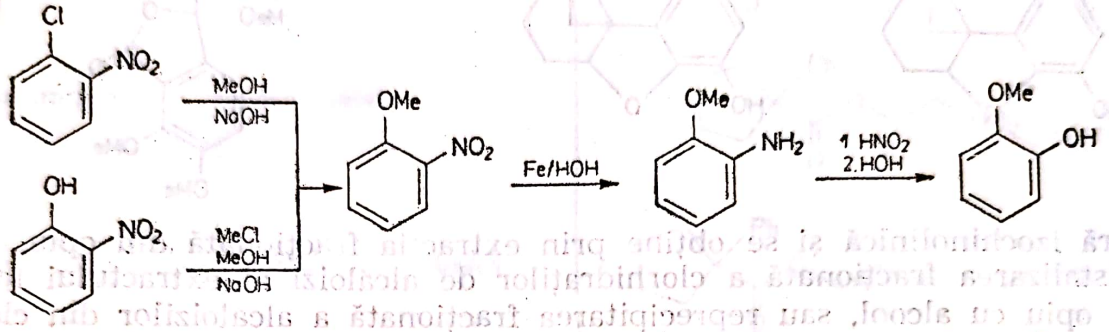
Activ ca stimulant al reflexelor gastrice, guaiacolul are o acțiune locală iritantă, solubilitate scăzută în apă, miros neplăcut și toxicitate apreciabilă. Aceste dezavantaje se elimină prin transformarea în monoester glicerinic, în sulfonat sau produs de adiție la aloxan când tensiunea de vapori devine practic nulă, iar solubilitatea și toleranța cresc apreciabil.

Tratarea guaiacolului cu acid sulfuric și KCl duce la precipitarea guaiacol-*4*-sulfonatului de potasiu cunoscut ca **Sulfoguaiacol** *(Tiocol).* De fapt se obține un amestec de acizi *4*- și *5*-sulfonici. Este mult mai puțin activ ca guaiacolul și se folosește în siropuri.



Mirosul neplăcut al guaiacolului cocso-chimic și tehnologia laborioasă a obținerii produsului de puritate avansată a făcut să se prefere obținerea prin sinteză. În fabricarea fenacetinei, *p*-nitranilinei și a unor coloranți de sulf de mare tonaj sunt necesare cantități apreciabile de *p*-nitro-clorbenzen. Alături de acesta rezultă și însemnate cantități de izomer orto, ale cărui utilizări se limitează la obținerea unor mici cantități de *o*-nitroanilină, necesară industriei de coloranți și 2-mercapto-benztiazolului — produs de mare tonaj. În obținerea guaiacolului de sinteză se folosesc *o*-nitro-clor-benzen și eventual *o*-nitro-fenol, când acesta este ușor disponibil.

Metoxilarea *o*-nitro-clor-benzenului cu MeOH/NaOH în autoclavă la 120°C și 4 at sau metilarea cu un agent ieftin ca MeCl a *o*-nitro-fenolului dau *o*-nitro-anisolul. Reducerea sa printr-o metodă simplă și economică



oferă *o*-anisidina, amină importantă în tehnologia unor coloranți azoici pentru bumbac. Prin diazotare cu azotit, în mediu acid, la temperatură scăzută și încălzire în același mediu a diazo-derivatului instabil se obține guaiacolul.

Un efect mucolitic asupra secrețiilor bronhice consistente au aerosolii de N-acetil-L-cisteină *(Mucosolvin)*, **Carbocisteina** *(Mucopront*, s-carboximetil-cisteina), **Mesna** (*Mucofluid*, acidul 2-mercapto-etansulfonic), **Letostein** *(Viscotiol)*, care produc scindarea punților disulfurice proteinice. Alte produse acționează asupra mucopolizaharidelor din aceste secreții, ca **Bromhexin** *(Bisolvon)* și **Ambroxol** *(Mucosolvan)*, diamine bromurate. Ambele categorii facilitează fluidificarea secrețiilor.

1.7.2. ANTITUSIVE

1.7.2.1. Opiacee antitusive

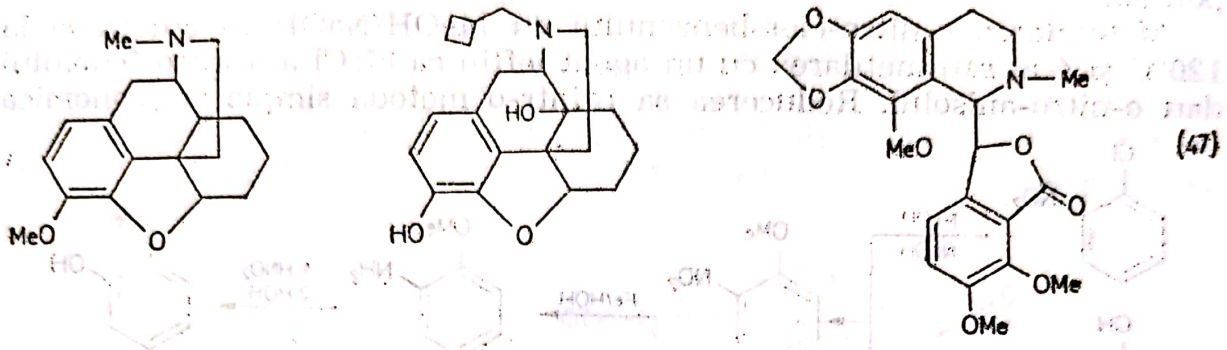
După intervențiile chirurgicale pe aparatul respirator, fracturi costale, infarct miocardic, cancer pulmonar, tusea se previne prin utilizarea de mici doze de extract uscat de opiu sau chiar morfină. Sunt antitusive foarte energice, dar, din cauza pericolului de instalare a eufomaniei, se folosesc doar în mod excepțional. Produsul etalon antitusiv este codeina sub formă de fosfat. Acțiunea selectivă asupra centrului tusei are o durată de 2—4 ore. Nu produce obișnuință.

Prin eterificare cu alți agenți se introduc grupe etil, (**Etilmorfină**, *Codetilina*, *Dionina*), morfolino-etil (**Folcodina**), benzil etc. și se obțin produse cu proprietăți antitusive cu un slab caracter analgezic.

Alte produse de semisinteză, ca **Hidrocodon** (Dicodid), **Dihidrocodeina** *(Paracodin)*, au proprietăți antitusive și analgezice, dar produc și tole-

ranță, iar o categorie mai îngustă, reprezentată prin **Dextrometorfan** prezintă excelente proprietăți antitusive fără a produce efecte secundare (interesant că enantiomerul levo produce rapid obișnuință). **Butorfanol** *(Stadol)* are de asemenea și efecte analgezice pregnante.

O largă utilizare o are **Noscapinul** (47, *Tusan**) întâlnită în opiu în proporție de 5% sub denumirea de narcotină, de altfel nejustificată. Fără efect analgezic este un balast inutil în tehnologia extractivă a morfinei, dar un sedativ al tusei mult mai activ decât codeina, fără a avea efectul acesteia de deprimare și a centrului respirator. Are struc-



(47)

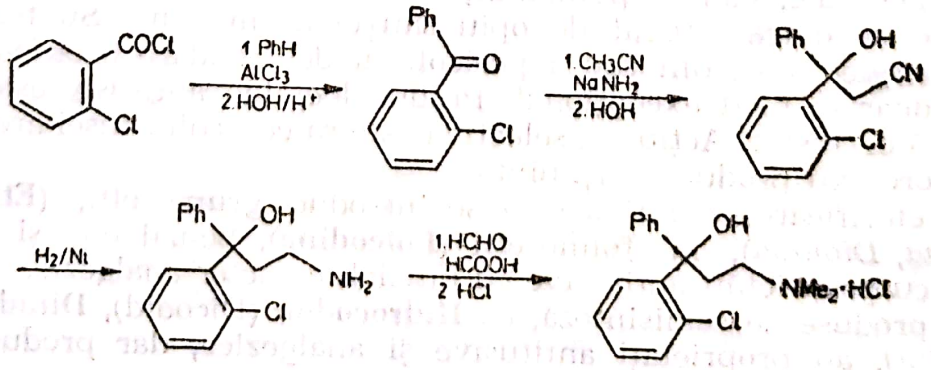
tură izochinolinică și se obține prin extracția fracționată din opiu, recristalizarea fracționată a clorhidraților de alcaloizi ai extractului total de opiu cu alcool, sau reprecipitarea fracționată a alcaloizilor din clorhidrați. Structură și aplicații similare are **Glaucina**, alt alcaloid papaverinic.

1.7.2.2. Antitusive de sinteză

Antitusivele de sinteză fac parte din diverse categorii structurale și sunt mai mult sau mai puțin selective în acțiunea doar asupra centrului tusei (tab. 1.16).

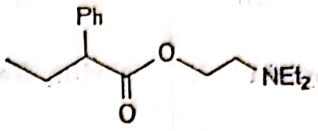
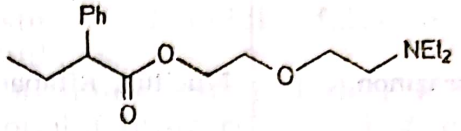
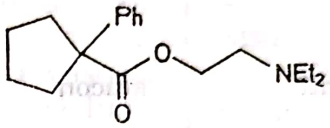
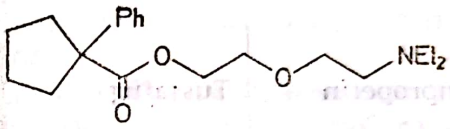
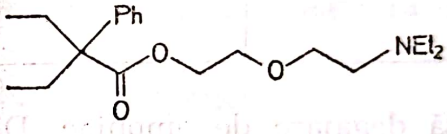
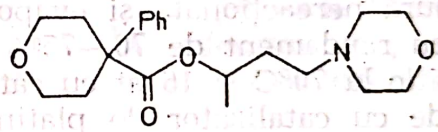
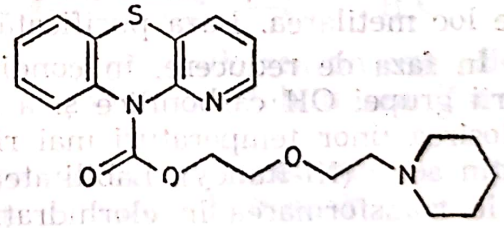
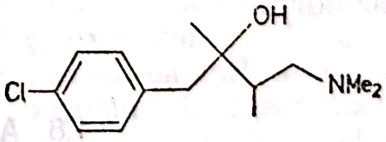
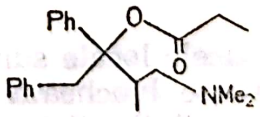
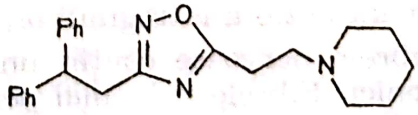
Clofedanolul *(Calmotusin*)* este clorhidratul *1*-fenil-*1*-*o*-clorfenil-*3*-dimetil-amino-propanolului. Are o acțiune rapidă și persistentă 2—3 ore asupra centrului tusei, stimulează respirația, dilată bronhiile și are efect anestezic local. Face parte dintr-o familie mai largă de produse de tip „metadonă" împreună cu Normetadona și Propoxifen la care proprietățile analgezice sunt mai clar exprimate.

Se obține la condensarea aldolică a grupei carbonilice puțin reactive a *o*-clor-benzofenonei cu metilul activat al acetonitrilului. Reacția este posibilă doar în prezența unei baze foarte energice drept catalizator, de exemplu, $NaNH_2$, specia activă fiind anionul $^-CH_2CN$. Reacția de formare a alcoolatului se desfășoară în toluen anhidru la 20—25°C cu in-

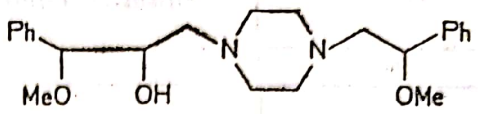
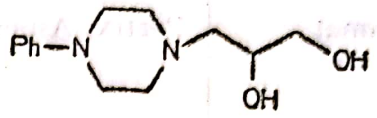
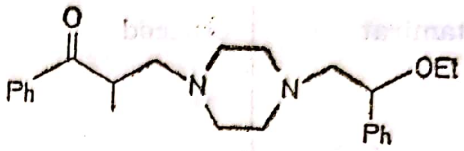
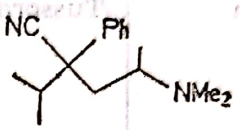
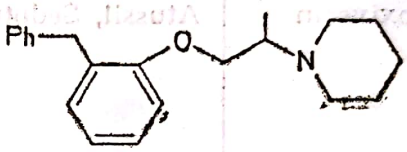


TABELUL 1.16.

Antitusive de sinteză

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Butetamat	Pertix, Aspectonetten	
Butamirat	Sinecod	
Caramifen	Tussorade	
Pentoxiverin	Atussil, Sedotussin	
Oxeladin	Antusel, Dorex	
Fedrilat	Duotal+	
Pipazetat	Transpulmin	
Clobutinol	Silomat	
Levopropoxifen	Sotorni	
Prenoxdiazin	Lomapect+	

TABELUL 1.16. (continuare)

0	1	2
Zipeprol	Respilen	
Dropropizin	Larylin, Catabex+	
Eprazinon	Mucitux, Eftapan	
Isoaminil	Peracon	
Benproperin	Tussafug	

tensă degajare de amoniac. Distrugerea atentă cu apă a excesului de amidură nereacționată și evaporarea solventului dă nitrilul corespunzător cu randament de 70—75% față de cetonă. Nitrilul se poate reduce catalitic la 70°C și 16 at cu catalizator de Ni-Raney, sau în condiții mai blânde cu catalizator de platină fin divizată, cu randament cantitativ. Cu formaldehidă și acid formic ori H_2/Ni drept reducători în câteva ore are loc metilarea. Baza purificată rezultă cu randament de 65—70%.

În faza de reducere, în condiții mai drastice, există pericolul eliminării grupei OH carbonilice și a halogenului. Din această cauză se evită folosirea unor temperaturi mai ridicate și se preferă un catalizator mai puțin activ (Ni-Raney). Labilitatea hidroxilului impune aceleași precauții și la transformarea în clorhidrat, pentru a evita formarea unei cloruri de benzhidril.

1.8. ANESTEZICE LOCALE

Anestezicele locale sunt medicamente care aplicate în vecinătatea unei fibre nervoase blochează transmisia influxului nervos producând o dispariție a sensibilității în anumite zone ale organismului (narcoticele produc o anestezie a întregului organism).

Fibrele nervoase conțin un număr mai mare sau mai mic de axoni neuronici. Fibrele cele mai sensibile la anestezice locale sunt cele subțiri, cu un număr mic de axoni, care sunt blocate de concentrații mici

de anestezic. Acestea sunt terminațiile senzitive dispuse în mucoase și dermă.

După modul de aplicare se diferențiază câteva tipuri de anestezie locală. Anestezia de suprafață sau terminală se realizează prin îmbibarea mucoasei sau pielii lezate cu o soluție diluată de anestezic și are o zonă de abolire a sensibilității corespunzătoare locului aplicării. Anestezia de infiltrație poate cuprinde o zonă mai vastă prin blocarea unuia sau mai multor trunchiuri nervoase și se realizează prin injectarea subcutanată. Pentru blocarea unui trunchi nervos mai important se injectează anestezicul în apropierea acestuia — anestezie de conducere — iar pentru o anestezie de profunzime se blochează fibrele simpatice și motoare prin introducerea de concentrații mari de anestezic în lichidul cefalo-rahidian în zona lombară sau sacrală: anestezie rahidiană.

Anestezia este operația premergătoare actului chirurgical, deci un bun anestezic va trebui să se subordoneze scopului utilizării sale și să îndeplinească anumite condiții: — să aibă toxicitate redusă; — să nu irite țesuturile deoarece în acest caz administrarea este dureroasă; — să nu producă vasodilatare sau să fie compatibil cu vasoconstrictoarele (adrenalina); — să aibă o perioadă scurtă de latență și lungă de acțiune; — să fie solubil în apă; — să reziste la 100°C permițând sterilizarea prin fierbere în apă. Bineînțeles că nu există un anestezic local ideal, dar multe dintre ele îndeplinesc majoritatea condițiilor.

În structura anestezicelor locale, ca la multe din medicamentele sistemului nervos, există o grupare hidrofobă arilică, o grupare polară esterică, amidică sau eterică, o punte polimetilenică ce face legătura cu o grupare hidrofilă dialchilaminică.

$$Ar—X—(CH_2)_n—NR_2 \qquad X: COO, CONH, O$$

În specialitățile farmaceutice aceste produse sunt prezente ca soluții apoase ale clorhidraților lor solubili în apă. În organism, la *p*H=7,4 (fiziologic) se pune în libertate amina liberă care este mai activă decât sarea de amoniu:

$$Ar—X—(CH_2)_n—{}^{+}NHR_2 + HOH \rightleftharpoons Ar—X—(CH_2)_n—NR_2 + H_3O^{+}$$

Pe țesuturile inflamate ale plăgilor, arsurilor, unde reacția este acidă, anestezicele locale au o acțiune mai slabă, prin stabilizarea formei amoniu.

Mecanismul de acțiune al acestor produse constă în dispunerea moleculelor pe membrana celulelor nervoase cu partea hidrofobă spre membrană și cea hidrofilă spre exterior. Fără a afecta potențialul de repaus această dispunere împiedică penetrarea Na^+ și expulzarea K^+ din celulă, abolind potențialul de acțiune și blocând transmiterea influxului nervos.

Administrarea lor împreună cu soluții conținând ioni K^+ sau Mg^{2+} care scad gradientul de difuziune celular, sau cu analgezice, sedative și hipnotice mărește efectul anestezic.

Primul anestezic local cunoscut, considerat și astăzi drept etalon și cel mai reprezentativ anestezic de suprafață, este cocaina. Este un alcaloid aflat în frunzele de coca, un arbust original din zona andină. Și astăzi indienii din țările Americii de Sud mestecă frunze de coca pentru eliminarea oboselii, a senzației de foame și crearea unei bune dispoziții temporare. Speciile mai bogate în cocaină conțin 0,5—2% alcaloizi din care 25—80% cocaină. S-au aclimatizat în Ceylon (Sri Lanka) și Indone-

Scanned with OKEN Scanner

zia unde s-a ajuns până la un conținut de 2,5% alcaloizi. Din această zonă provine cea mai mare parte a cocainei legale.

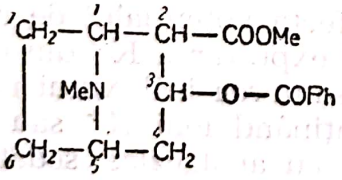
Prin extracția cu alcool a frunzelor uscate de coca, evaporarea sub vid a solventului, reluarea cu apă, decolorarea cu caolin și din nou evaporarea sub vid rezultă un produs care se folosește farmaceutic pentru efectul său de ușor stimulent general: combate oboseala, depresiile nervoase, tonifică circulația și respirația. Din acest extract uscat alcaloizii se extrag cu eter, metodă folosită pentru dozarea conținutului de alcaloizi și pentru obținerea cocainei. Industrial se recurge la o extracție lentă cu fracțiuni petroliere a pulberii frunzelor uscate când alcaloizii trec în solvent. Cu o soluție de HCl diluat are loc o cristalizare a alcaloizilor sub formă de clorhidrat, din care apoi se prepară cocaina pură.

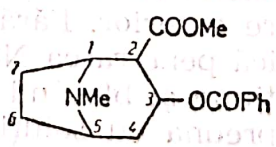
Aplicată pe pielea lezată, cocaina produce după 2—3 min o anestezie stabilă pentru circa o oră. Pe pielea intactă acțiunea este mult mai slabă din cauza absorbției dificile. Prin mucoase, mai ales mucoasele nazală și bucală, absorbția este foarte rapidă.

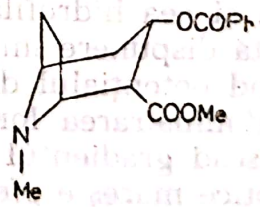
Cocainomanii prizează praful de cocaină sau îl absorb prin mucoasa bucală. Cocainomania se caracterizează prin dispariția setei, foamei și oboselii, euforie, logoree, halucinații, iar bolnavul este un individ extrovertit, spre deosebire de morfinoman și heroinoman. Utilizarea prelungită a acestui drog nu produce toleranță, adică nu sunt necesare doze mai mari pentru producerea efectului euforic. Este considerat un stupefiant „ușor", deoarece sindromul de abstinență este mai puțin grav. Deși supusă restricțiilor legale, cocaina din America de Sud este furnizată în mari cantități pieței ilegale occidentale.

Deși considerată anestezicul local etalon, cocaina nu se folosește decât rar datorită prețului ridicat, toxicității și posibilității de folosire ca stupefiant. Are un efect vasoconstrictor care face să persiste în zona aplicată, fiind eluată lent de fluxul sanguin. Cele mai multe din anestezicele locale sintetice prezentate în continuare sunt vasodilatatoare, deci cu acțiune de scurtă durată. Acest efect este corectat prin administrarea împreună cu un vasoconstrictor, când timpul de acțiune crește, de unde necesitatea compatibilității anestezicelor locale cu adrenergicele vasoconstrictoare (de exemplu, adrenalina).

Din punct de vedere chimic, cocaina este un diester cu metanol și acid benzoic al (-)ecgoninei (acidul tropan-3-hidroxi-2-carboxilic), are un sistem biciclic cu un azot terțiar și este (-)2-metoxi-carbonil-3-benzoil-oxitropan. Are 4 atomi de carbon asimetrici și se cunosc enatiomerii cocainei și pseudococainei corespunzători asimetriei carbonilor 2 și 3. În





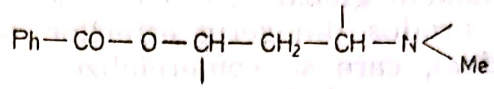


natură există și derivați în care acidul benzoic este înlocuit cu acidul cinamic sau truxilic. După separarea cocainei brute, prin hidroliza esterilor și utilizarea ecgoninei într-o sinteză parțială prin metilare și benzoilare se obține cocaina de semisinteză cu valorificarea întregului conținut de alcaloid din plantă.

Având ca punct de plecare produsul natural, s-au cercetat numeroase structuri mai mult sau mai puțin similare alcaloidului, pentru decelarea

Scanned with OKEN Scanner

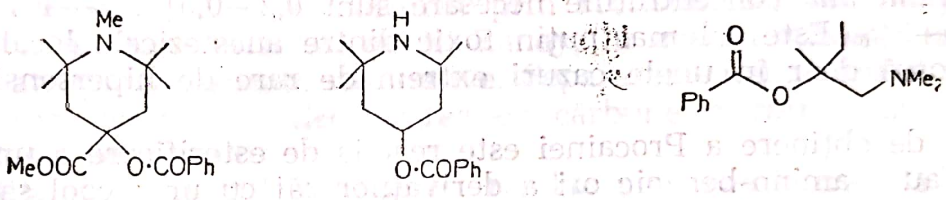
a ceea ce s-a numit, într-o concepție simplistă, „funcțiile anestezioforе". S-a constatat că eliminarea grupei carboxilice din poziția 2 conduce la un alt alcaloid natural (Tropocaina) cu proprietăți anestezice. Eliminarea grupei benzoil însă, duce la dispariția acestor proprietăți, demetilarea azotului reduce foarte mult activitatea, iar cuaternizarea sa o anulează. Se pare că structura esențială este:



Ciclul pirolidinic nu este indispensabil, iar gruparea esterică poate fi înlocuită cu una amidică sau eterică.

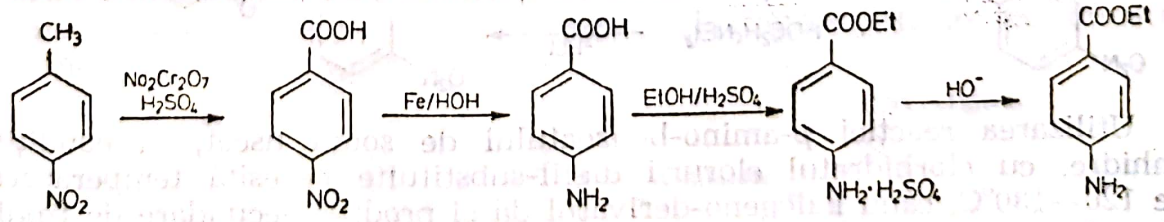
1.8.1. ESTERI

În 1896 s-au sintetizat primele anestezice locale de sinteză: α-eucaina, la fel de activă ca și cocaina, dar cu aplicare dureroasă și iritantă. apoi β-eucaina, ambele păstrând doar ciclul piperidinic din cocaină. Urmează apoi **Amilocaina** *(Stovain, Stovedrin⁺):*



Studiindu-se o serie largă de esteri benzoici s-a ajuns la primul anestezic esteric cu structură *p*-amino-benzoică: **Benzocaina** *(Anestezina,* *p*-amino-benzoatul de etil). Este greu solubilă în apă, dar se solvă bine în grăsimi. Are capacitate anestezică mică, se folosește pentru anestezie de suprafață sub formă de unguente și pentru anestezia mucoaselor gastrică, laringiană și faringiană, când se administrează per os și se resoarbe rapid la nivelul acestor mucoase. Cantități mari se folosesc astăzi ca intermediari pentru alte medicamente. Mai puțin folosit este esterul butilic *(Butesin, Butamben,* **Butoform**).

Se prepară din *p*-nitro-toluen, care se oxidează în mediu apos cu bicromat și acid sulfuric. Exotermicitatea reacției impune introducerea succesivă a cantități mici de reactanți pentru a se putea prelua căldura de reacție și a menține temperatura sub 70°C. Cantitățile mici de *p*-nitro-toluen neoxidat în acidul brut se separă prin solubilizarea acidului în mediu carbónat alcalin și filtrare. La acidularea filtratului se obține un acid *p*-nitro-benzoic purificat, care se reduce cel mai economic cu span de fontă și apă. Cantități mici de electrolit rezultă pe seama acidului *p*-nitro-benzoic și cu mici cantități de AcOH.



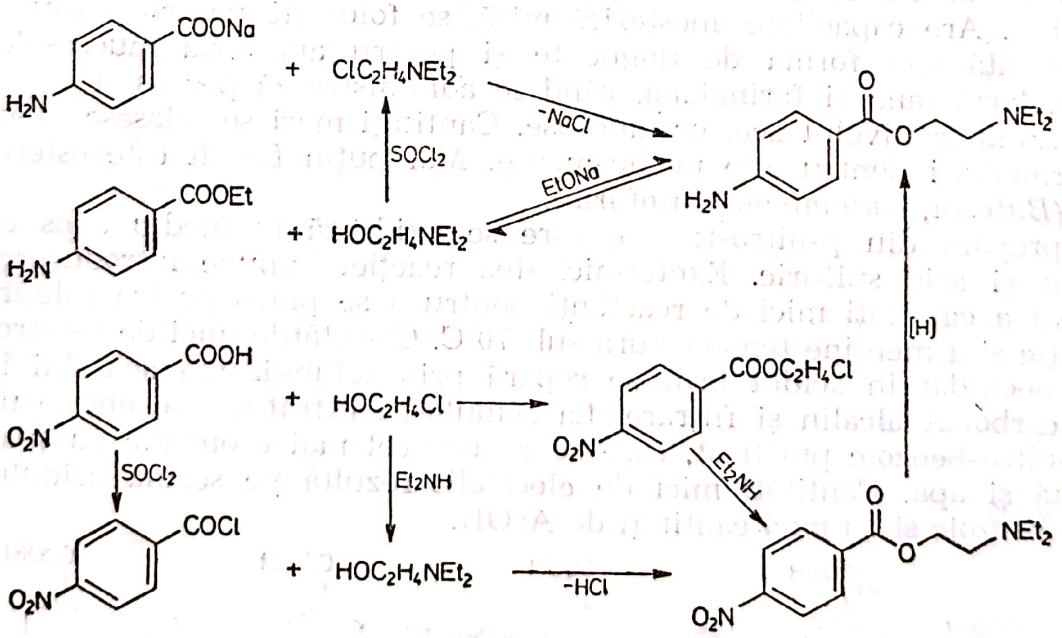
Reacția este exotermă și temperatura de 80°C se realizează prin ritmul de introducere a spanului de fontă și răcire exterioară. Reducerea este

Scanned with OKEN Scanner

terminată când la acidularea precipitatului de acid *p*-amino-benzoic acesta se dizolvă complet în HCl diluat. Cum o parte din acid rămâne în șlam, sunt necesare extracții succesive cu apă a șlamului filtrat. Cu etanol și acid sulfuric după câteva ore de refluxare, după distilarea etanolului și neutralizarea sulfatului, se obține produsul brut. Acesta se purifică prin decolorare cu cărbune și ditionit, apoi recristalizare din mediu alcoolic, cu randament global de circa 40%.

Cel mai important produs din seria esterilor *p*-amino-benzoici este **Procaina*** (48, *Novocaina*), care se comercializează sub forma de clorhidrat în soluții de concentrație 1, 2, 4 și 8%. Se poate folosi și în anestezie generală, prin administrare intravenoasă. Este un vasodilatator și acest dezavantaj se corectează prin condiționare cu adrenalină sau noradrenalină *(Procaină cu adrenalină*)*. Are o acțiune de 3—4 ori mai mică decât a cocainei, dar și toxicitatea este de 4—7 ori mai redusă. Grefarea unei grupe dialchil-aminice terminale oferă un azot puternic bazic care se transformă ușor în sare de amoniu stabilă și solubilă în apă: clorhidratul Procainei este solubil și se aplică din soluții apoase în anestezia de infiltrație și de conducere. În mod implicit proprietățile de anestezic de suprafață scad și sunt necesare concentrații de 10—20% pentru obținerea de rezultate acceptabile. În schimb în anestezia de infiltrație, de conducere și rahidiană concentrațiile necesare sunt 0,2—0,5%, 1—4% și respectiv 2—5%. Este cel mai puțin toxic dintre anestezicele locale, fiind primejdioasă doar în unele cazuri extrem de rare de hipersensibilitate specifică.

Calea de obținere a Procainei este reacția de esterificare a unui acid *p*-nitro sau *p*-amino-benzoic ori a derivaților săi cu un alcool sau halogeno-derivat purtând gruparea dietilamino-etil sau haloetil. Funcție de ordinea efectuării reacțiilor de esterificare, reducere și aminare se disting mai multe modalități de sinteză:



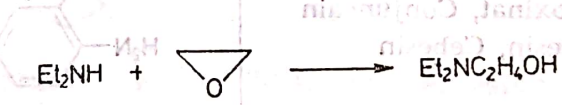
Utilizarea reacției *p*-amino-benzoatului de sodiu uscat, în condiții anhidre, cu clorhidratul clorurii dietil-substituite necesită temperaturi de 120—130°C, când halogeno-derivatul dă și produse secundare de tipul sărurilor de tetra-alchil-amoniu liniare (dietilen-triamină cuaternizată) sau ciclice (săruri de piperaziniu).

Scanned with OKEN Scanner

Transesterificarea anestezinei în exces de dietilamino-etanol în prezența EtONa, cu eliminarea din masă a etanolului format și a dietilamino-etanolului în exces, la 60—100°C și presiuni reduse până la 1 torr, conduce la un produs brut a cărui calitate depinde esențial de temperatura cea mai înaltă atinsă în cursul distilării. Se purifică prin separarea anestezinei mai puțin bazice (precipită la neutralizarea selectivă a clorhidraților) și recristalizare din izo-propanol, cu un randament global de 65%.

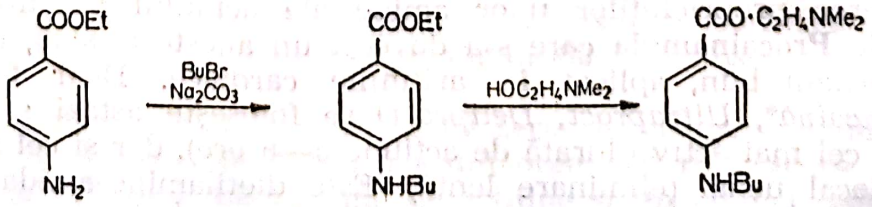
Procedeul mai aplicat utilizează acidul *p*-nitro-benzoic, obținut la oxidarea cu bicromat în acid sulfuric sau permanganat în mediu alcalin și eliminarea *p*-nitro-toluenului nereacționat prin antrenare cu abur sau trecere în mediu alcalin a acidului *p*-nitro-benzoic brut. În clor-benzen, în prezența dimetil-formamidei la 80—90°C, cu $SOCl_2$, acidul se transformă cantitativ în clorură de *p*-nitro-benzoil, destul de stabilă. Utilizarea $SOCl_2$ drept mediu sau PCl_5 drept agent de transformare în clorură acidă nu conduce la randamente avantajoase și îngreunează tehnologia prin etape suplimentare de recuperare a excesului de $SOCl_2$, respectiv eliminarea sărurilor fosforice. Clorura formată, cu dietilamino-etanolul în tricloretenă la reflux, dă cu randamente foarte bune clorhidratul nitro-esterului. La reducere se folosește nitro-esterul liber precipitat în fază apoasă cu NaOH 50% și purificat prin recristalizare din izo-propanol. Reducerea se face catalitic, cu Ni-Raney, în același solvent, la 80°C și 20—30 at, cu randamente cantitative. Separarea catalizatorului piroforic, evaporarea solventului, decolorarea cu cărbune și recristalizare conduc la produsul farmaceutic.

Dietilamino-etanolul rezultă cu randamente cantitative la barbotarea unei cantități de etilen-oxid, ceva mai mică decât cea echimoleculară, într-o soluție metanolică de dietil-amină, la 45—60°C. Excesul de amină este necesar pentru evitarea polietoxilării. Recuperarea etilen-oxidului neabsorbit și a soluției metanolice de dietil-amină nereacționată mărește



economicitatea procedeului. Reacția are loc și cu etilen-clorhidrină în benzen, dar tehnologia este complicată de fazele de neutralizare a clorhidratului, extragere în benzen a alcoolului format și evaporarea solventului, iar randamentul nu depășește 70%.

Mărirea liposolubilității esterilor dialchilamino-etilici ai acidului *p*-amino-benzoic mărește în mod corespunzător activitatea anestezică, dar paralel scade viteza de hidroliză-eliminare, respectiv crește toxicitatea. **Tetracaina** *(Boramid⁺)* este de 10 ori mai activă decât cocaina, dar și de 10 ori mai toxică și se aplică preferențial în anestezia de suprafață. În infiltrații sunt suficiente concentrații de 0,1%, dar trebuie folosită precaut din cauza eliminării lente și a toxicității mari. Se obține prin butilare cu BuBr din anestezină și transesterificare cu dimetil-amino-etanol sau inversând fazele.

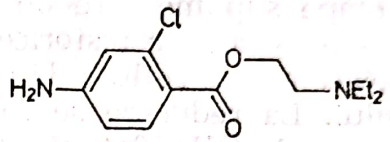
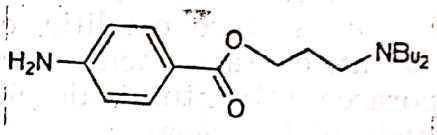
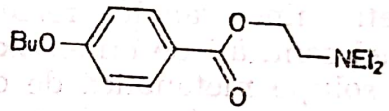
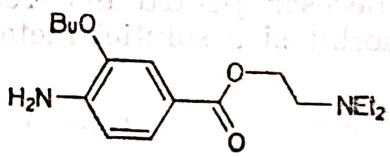
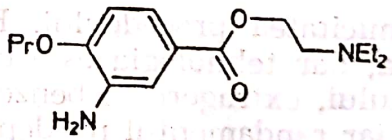


In aceeași idee s-a introdus în tioloprocainăo grupă 2-oxi-hexil când a rezultat un produs de 500 de ori mai activ decât cocaina, dar de toxicitate apreciabilă.

S-au obținut mulți compuși din această clasă: pe nucleul aromatic s-au grefat grupe RNH, Hlg, OR, OAr, catenele dintre gruparea esterică și azotul aminic de 2—3 atomi de carbon s-au ramificat, gruparea dialchilaminică terminală conține radicali Me, Et, Bu, amil sau aparține restului piperidinic. Prin toleranța bună și siguranța mare de folosire Procaina* rămâne suverană în această clasă. Alte produse ale acestei serii, cu aplicații actuale în terapeutică sunt date în tabelul 1.17.

TABELUL 1.17.

Anestezice locale esterice

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Cloroprocain	Nesacain	
Butacain	Relaxoddi	
Stadacain	Stas+	
Oxibuprocain	Benoxinat, Conjuncain Novesin, Cebesin	
Proximetacain	Proparacain, Keracain	

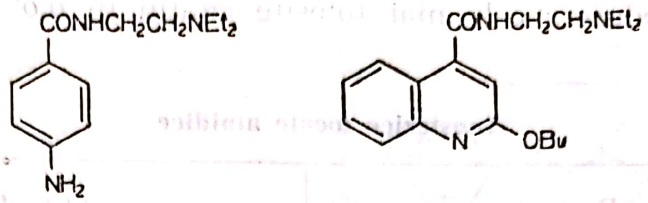
1.8.2. AMIDE

A doua mare categorie de anestezice locale conține o grupă amidică în locul celei esterice pentru legarea nucleului aromatic de catena dietilamino-alchilică. Xilina*, Mepivacaina și Cincocaina sunt produsele cele mai caracteristice și utilizate.

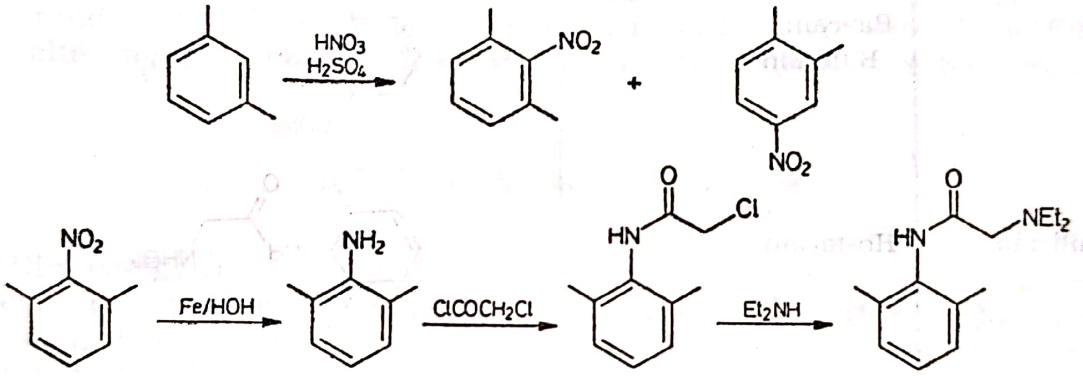
Verificarea proprietăților unor amide ale acidului *p*-amino-benzoic a condus la **Procainamida** care s-a dovedit un anestezic slab, în schimb un antifibrilant bun, aplicat în aritmiile cardiace. Doar **Cincocaina** *(Dixidextracaină*, Ultraproct, Deliproct)* se folosește astăzi și este cunoscută ca cel mai activ (durată de acțiune 5—6 ore), dar și cel mai toxic anestezic local uzual (eliminare lentă). Este dietilamino-amida acidului

Scanned with OKEN Scanner

2-butoxicinconic și se obține la tratarea clorurii de 2-clor-cinconil cu N,N-dietil-etilen-diamină, apoi cu butoxid de sodiu.



Inversând structura amidică rezultă câteva anilide deosebit de eficiente drept anestezice. Dintre acestea **Lidocaina** (49, *Xilina**, *Xilocaina*) se apropie cel mai mult de proprietățile unui anestezic ideal. Este 2′,6′-dimetil-2-dietilamino-acetanilida sub formă de clorhidrat. Este la fel de activă ca și Procaina și se folosește în toate tipurile de anestezie, acțiunea manifestându-se la 1—2 minute după administrare, timp de 1,5 ore. Mai posedă proprietăți sedative, analgezice și anticonvulsivante, este un bun antitermic, deci un spectru de proprietăți terapeutice mai larg decât al Procainei. Este vasodilatator și se condiționează cu adrenalină. Pentru anestezia de conducere, de suprafață și rahidiană se livrează concentrațiile de 1, 2 și 4%, iar pentru infiltrații se diluează la 0,2—0,5%.



(49)

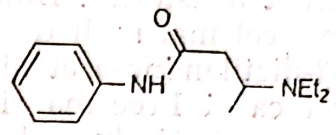
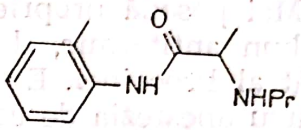
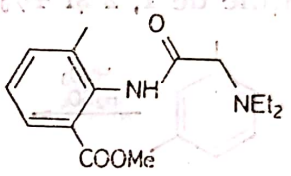
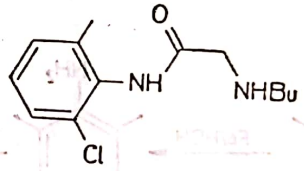
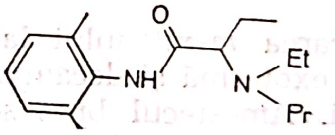
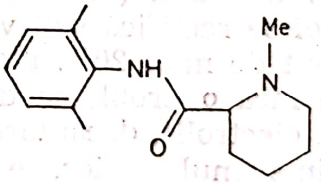
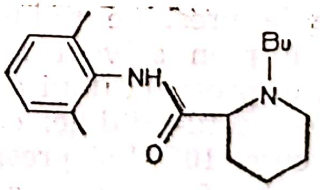
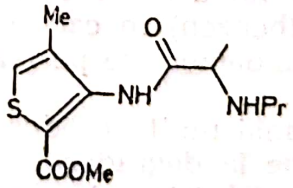
Nitrarea *m*-xilenului la 25—30°C cu amestec sulfonitric printr-o reacție exotermă și decantarea lentă a acidului epuizat dă un amestec de izomeri. Amestecul brut se distilă sub vid pentru eliminarea apei și excesului de xilen (necesar pentru evitarea poli-nitro-derivaților explozivi), apoi se rectifică sub vid la max 100°C/2—3 torr pentru a obține cu randament de max 20% *vicinal*-nitro-*m*-xilenul. Valorificarea izomerului său este încă o problemă deschisă. Prin reducere cu fier și apă în prezență de electrolit, decantare și sifonare, apoi antrenare cu aburi din sifonat și din șlamul de fier, se separă *vicinal* *m*-xilidina care se purifică prin distilare la presiune redusă. Reacția acesteia cu clorura de clor-acetil are loc într-un solvent aprotic (de exemplu, acetonă), la temperatură scăzută, în prezența unui acceptor de hidracid cum este carbonatul. Reacția ω-clor-acetil-xilidinei cu dietil-amina ușor volatilă necesită temperaturi de circa 100°C și presiune de 2 at, procesul având loc în autoclavă. Pentru o bună separare a clorhidratului se lucrează în solvent organic nepolar (benzen) în care reactanții se solvă ușor și clorhidratul cristalizează. Randamentele pe faze sunt în jur de 80%, inclusiv purificarea bazei brute.

Cele mai multe produse din această serie au gruparea amidică protejată steric la degradările hidrolitice din organism prin grupe grefate în *orto* sau *o,o′*. Timpul relativ lung de acțiune și toxicitatea redusă se da-

toreso probabil împiedicării accesului amidazei spre grupa CONH și eliminării din organism sub formă de acetanilidă, evitând formarea xilidinei toxice. Produsele cele mai folosite conțin în *o,o'* grupe metilice,

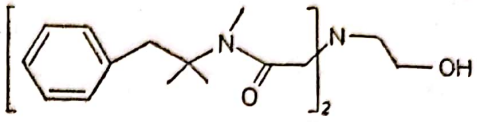
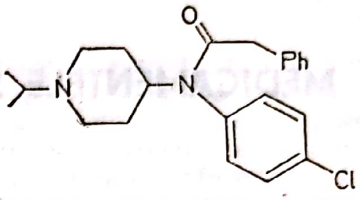
TABELUL 1.18.

Anestezice locale amidice

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Octacain	Batrax+	
Prilocain	Citanest, Xylonest	
Tolicain	Baycain, Blüecain	
Butanilicain	Hostacain	
Etidocain	Duranest	
Mepivacain	Meaverin, Mepivastesin, Scandicain	
Bupivacain	Carbostesin, Marcain	
Articain	Ultracain	

Scanned with OKEN Scanner

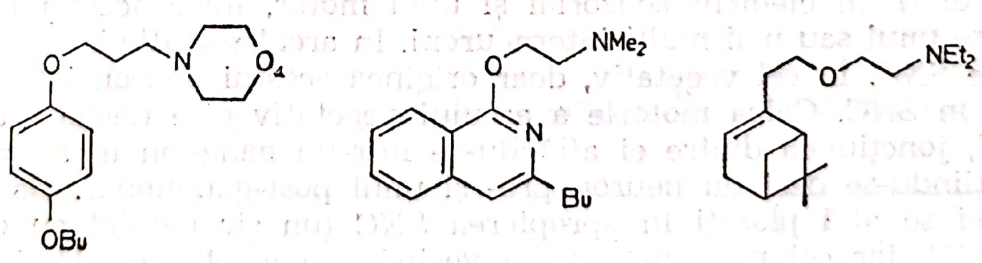
Tabel 1.18. (continuare)

0	1	2
Oxetacain	Tepilta+	
Lorcainid	Remivox	

dar există altele ce conțin câte o grupă Me și în cealaltă poziție *orto* au Et, Cl, COOMe etc. Aceste produse din diverse motive (toxicitate, timp de acțiune, economicitate) au utilizări mai limitate. De remarcat în primul rând Mepivacaina la fel de activă ca Xilina*, dar spre deosebire de celelalte anestezice locale de sinteză are un efect vasoconstrictor (tab. 1.18).

1.8.3. ETERI ȘI ALTE STRUCTURI

Din categoria compușilor cu punte eterică între radicalul arilic și catena poli-metilenică amintim **Pramocain** *(Tronotan),* **Quinisocain** *(Quotan, Haenal, Isochinol)* și **Myrtecain** *(Algesal)* în care restul arilic este *p*-butoxi-fenil, respectiv *3*-butil-izochinolinil și terpenoid. Sunt excelente anestezice de suprafață. Quinisocaina este cel mai puternic anestezis de suprafață (are acțiune de 10 ori mai intensă decât Cincocaina). Au toxicitate minimă și se pot aplica atunci când ceilalți anestezici produc alergii și în intervenții chirurgicale rectale și hemoroidale. Rezultă din reacția fenoxidului alcalin cu clorura de dialchil-amino-alchil, respectiv din *1*-clor-*3*-butil-izochinolină și dimetil-amino-etanolat de sodiu.



În anestezia locală cu refrigerare se utilizează clorura de etil (Kelen*). Cryofluoran (Fluroetil), amestecul 15/85 de $CF_2Cl_2/CFCl_3$ (Fluorimetan).

Efectul slab al alcoolului benzilic, salicilic și mentolului, a alcoolului lauric polietoxilat (Polidocanol, Etoxisklerol) indică o diversitate de structuri cu efecte mai mult sau mai puțin intense funcție probabil doar de hidrofobia lor și echilibrul hidrofil/hidrofob.

Scanned with OKEN Scanner

2.

MEDICAMENTELE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos uman este o structură de mare complexitate formată din circa 30 miliarde de neuroni, care, funcție de informațiile interne și externe, realizează reglarea, coordonarea și adaptarea funcțiilor organismului ca un sistem unitar. Aceasta se face prin reacții vegetative și acte motorii (de la reflexe la comportament).

Funcțional se diferențiază SNC format din creier și măduva spinării și sistemul nervos *periferic* format din totalitatea prelungirilor conectate funcțional la SNC. Sistemul periferic este constituit din neuroni și fibre nervoase ce conțin unul sau mai mulți axoni neuronici.

Se pot diferenția un sistem nervos somatic sau *voluntar,* care acționează mușchii striați ai scheletului, și un sistem nervos *vegetativ* (uneori denumit impropriu autonom), care acționează mușchii netezi ai organelor interne și glandelor. Cel somatic coordonează adaptarea organismului la mediul ambiant, iar cel vegetativ asigură funcționarea armonioasă a circulației, respirației, glandelor interne și a metabolismului.

Sistemul nervos vegetativ este format din două componente: un sistem nervos vegetativ *simpatic* și altul *parasimpatic* cu efecte antagoniste. Aproape fiecare organ intern (inimă, vase, glande etc.) este dublu inervat de cele două sisteme.

Adaptarea organismului la mediul extern și coordonarea sa internă se realizează prin arcuri reflexe. Porțiuni din fiecare arc reflex fac parte integrantă din sistemul nervos central și periferic. Un asemenea arc este format dintr-un element senzorial și unul motor, între aceștia interpunându-se unul sau mai mulți interneuroni. În arcul somatic interneuronul aparține SNC. În cel vegetativ, doar originea acestui neuron intermediar se află în SNC. Calea motorie a arcului vegetativ este formată din doi neuroni, joncțiunea dintre ei aflându-se într-un ganglion în afara SNC, diferențiindu-se deci un neuron pre- și unul post-ganglionar. Ganglionii simpatici se află plasați în apropierea SNC (un șir paralel cu coloana vertebrală), iar cei parasimpatici în vecinătatea efectorilor. Deci neuronul post-ganglionar simpatic este mai lung, mai ramificat și inervează o zonă mai largă, pe când cel parasimpatic, mai scurt are o zonă restrânsă, strict localizată (fig. 1).

Influxul nervos se transmite de-a lungul fibrei prin suprafața membranei celulare ca un semnal electric ce modifică potențialul de membrană. În sinapse (joncțiunile dintre neuroni), semnalul se transmite cu ajutorul mediatorilor chimici. În sinapsele SNC, sistemului nervos so-

Scanned with OKEN Scanner

matic, ganglionare și parasimpatice post-ganglionare mediatorul chimic este acetilcolina. În sinapsele efectoare (post-ganglionare) ale simpaticului, mediatorii chimici sunt adrenalina și noradrenalina.

După natura mediatorului chimic se diferențiază sistemele: adrenergic (simpatic), colinergic (parasimpatic), histaminergic, triptaminergic, purinergic etc. Un rol indubitabil de mediator periferic îl joacă doar acetilcolina și noradrenalina, iar histamina, bazele purinice sau acidul γ-amino-butiric joacă mai degrabă roluri de modulatori ai excitației/inhibiției, deoarece acetilcolina se pare că joacă un rol de punere în libertate a celorlalți mediatori chimici.

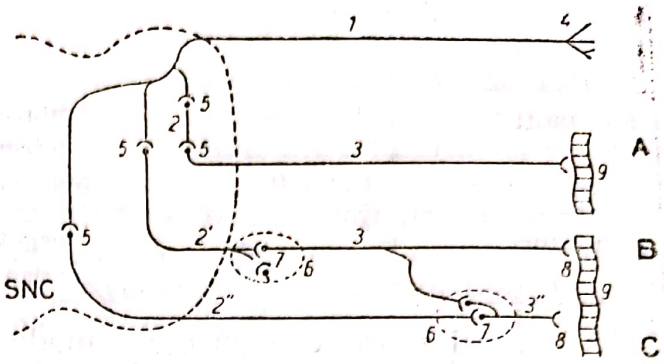


Fig. 1. Arcul reflex somatic (A), simpatic (B), parasimpatic (C): *1* — fibră senzorială; *2* — interneuron; *2′* — neuron preganglionar simpatic; *2″* — neuron preganglionar parasimpatic; *3* — fibră motor (aferentă); *3′*, *3″* — neuroni postganglionari; *4* — element senzorial; *5* — sinapsă; *6* — ganglion; *7* — sinapsă ganglionară; *8* — terminație nervoasă postganglionară; *9* — efectori.

Unii efectori au inervația dublă simpatică și parasimpatică (inimă, intestin etc.). În plus o fibră a neuronului post-ganglionar simpatic ajunge la nivelul ganglionului parasimpatic, deci neuronul post-ganglionar (motor) parasimpatic este supus acțiunii ambelor sisteme. Unele fapte mai noi dovedesc că eliberarea de noradrenalină din terminațiile fibrelor post-ganglionare simpatice este declanșată tot de acetilcolină. Se poate considera că mediatorul chimic major este acetilcolina.

Medicamentele sistemului nervos vegetativ acționează asupra diverselor sisteme (simpatic, parasimpatic, histaminic etc.), la diverse nivele (sinapse ganglionare și post-ganglionare) și produc efecte asemănătoare sau antagoniste cu cele produse de unul din mediatorii chimici. Compușii ce produc efecte asemănătoare cu ale noradrenalinei și adrenalinei sunt denumite simpatomimetice sau adrenergice, iar cei ce antagonizează aceste efecte sunt simpatolitici și adrenolitici. Cele cu acțiune similară acetilcolinei sunt colinergice sau parasimpatomimetice, iar cele ce produc efecte contrarii sunt parasimpatolitice sau spasmolitice. Toate aceste patru categorii acționează asupra terminațiilor post-ganglionare. Stimulantele ganglionare afectează terminația preganglionară (sinapsă ganglionară) ca și blocatorii ganglionari (ganglioplegice) cu caracter antagonist:

		Simpatic	Parasimpatic
Acțiune asupra organelor:	— inima	tahicardie	bradicardie
	— vase coronare	dilatare	dilatare
	— vase periferice	contractare	dilatare
	— bronhii	dilatare	contractare
	— pupilă	midriază	mioză
	— intestin	scade peristaltism	crește peristaltism

		Simpatic	Parasimpatic
Excitanți		noradrenalină adrenalină adrenergice	acetilcolină colinergice
Inhibitori		ergotina adrenolitice	atropina spasmolitice

În aceeași mare categorie de medicamente mai intră histamina cu caracter similar colinergicelor și antihistaminicele similare β-adrenergicelor. Antihistaminicele blochează receptorii histaminici din mușchi, receptori ce acționează independent de inervația efectorilor.

Efectele medicamentelor sistemului nervos simpatic și parasimpatic asupra diverselor organe corectează unele tendințe patologice de dezechilibrare a metabolismului. Adrenergicele și colinergicele din organism prin intermediul celor două sisteme de inervație a efectorilor asigură o reglare perfectă a funcționării diverselor organe.

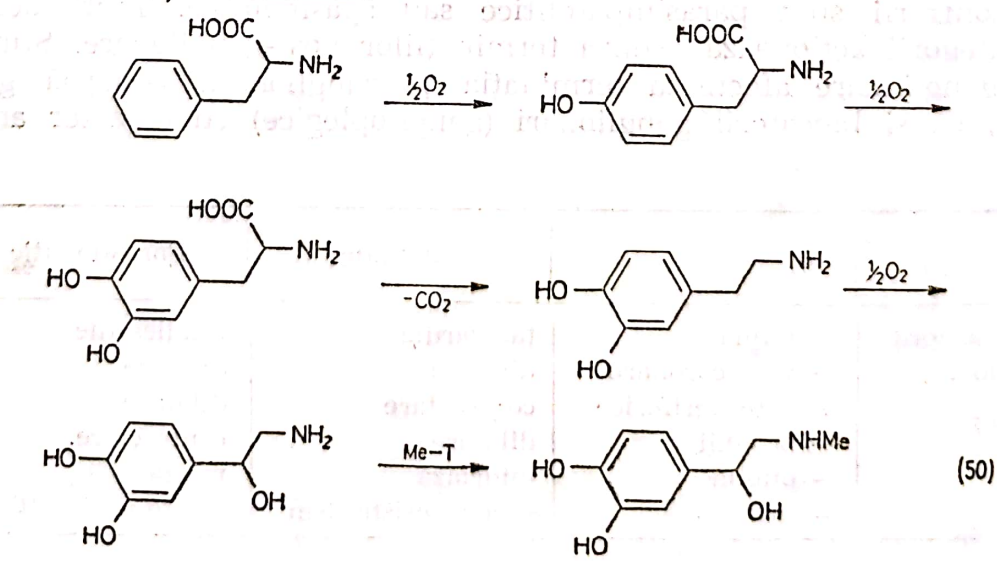
În general, simpaticul are rol catabolic, de eliberare de energie în organism, de mobilizare a resurselor organismului, iar parasimpaticul are rol anabolic, de cumul și conservare a energiei organismului.

2.1. ADRENERGICE

Primele studiate au fost catecol-aminele naturale (adrenalina și noradrenalina), apoi aminele modificate la nucleul aromatic și în catenă. Produsele de sinteză se depărtează mult de structura inițială și sunt amine alifatice și cu structuri imidazolinice.

2.1.1. FENIL-ETILAMINE

Adrenalina* (50) și Noradrenalina sunt sintetizate de glandele medulosuprarenale și de terminațiile postganglionare simpatice. S-a putut dovedi că biosinteza acestora utilizează fenil-alanina naturală, care sub acțiunea unor enzime caracteristice (hidroxilaze, decarboxilaze, metiltransferaze etc.) se transformă succesiv în tirozină, DOPA, dopamină, noradrenalină și adrenalină.



Acești doi hormoni, primii descoperiți și denumiți amine presoare sau catechol-amine, mediază transmiterea influxului nervos prin spațiul sinapsei postganglionare simpatice. De-a lungul fibrei nervoase influxul se transmite sub formă de semnal electric. La suprafața membranei celulare a neuronului există o diferență de potențial între interior și exterior (potențial de repaus). În această stare, celula utilizează energie pentru a menține acest potențial „pompând" în exterior ionii de sodiu. Astfel, în lichidul intracelular rămâne un excedent de sarcini negative (anioni organici), iar în cel extracelular un excedent de sarcini pozitive. În plus, între interior și exterior există mari diferențe de concentrație în ioni de sodiu, potasiu și clor (10—30 ori mai mari), în interior ionii de K^+ și în exterior cei de Na^+ și Cl^-. Prin dublul strat electric de la suprafața membranei difuzează lent, conform gradientului de concentrație, ionii Na^+, care, pentru menținerea dublului strat, sunt „pompați" afară din membrană. Anionii din interior nu pot difuza din cauza dimensiunilor lor moleculare.

La apariția unui stimul nervos se creează o depolarizare a membranei, potențialul de repaus se anulează sau chiar se inversează prin însumarea potențialului de repaus cu cel al stimulului. Rezultă potențialul de acțiune care se transmite pe suprafața membranei spre sinapsă. Prin depolarizare ionii de Na^+ și Ca^{2+} pătrund în celulă în număr mare conform gradientului de concentrație. În momentul imediat următor „pompa de sodiu" începe eliminarea Na^+ și reface potențialul de repaus.

În sinapsa largă de circa 500 Å influxul se transmite prin intermediul noradrenalinei. În terminația postganglionară din fenil-alanină se sintetizează noradrenalină (NA) care se stochează în granulele de depozit, de aici în citoplasmă și în veziculele de pe suprafața presinaptică. Influxul nervos face ca prin membrană ionii de Ca^{2+} să pătrundă în celulă, reali-

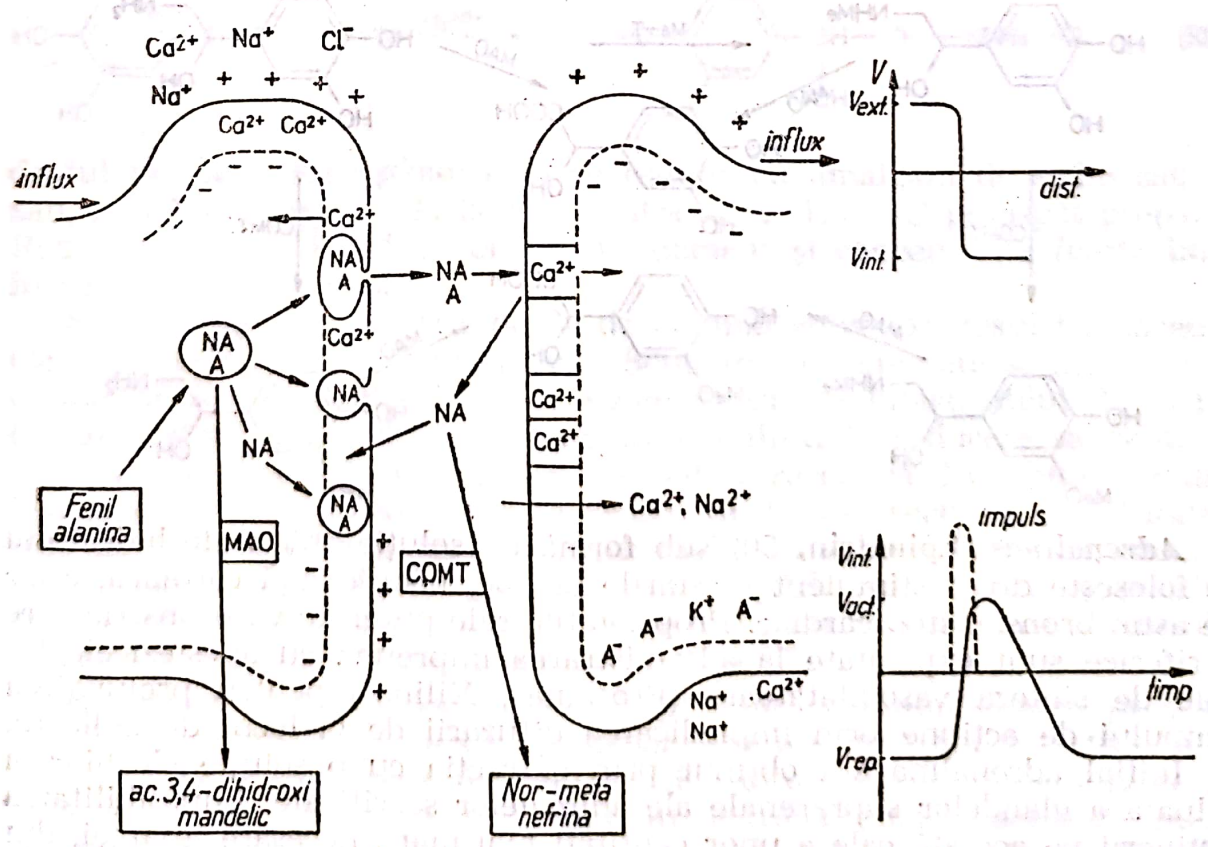


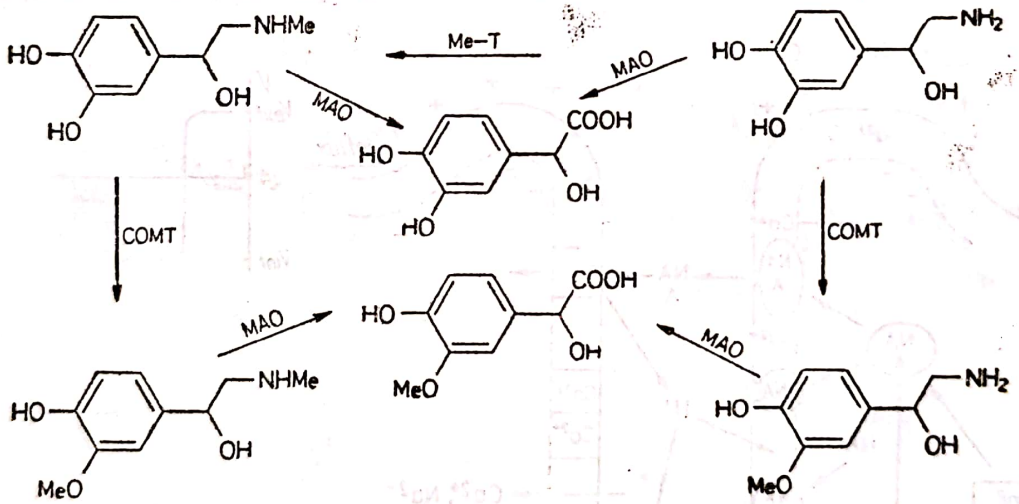
Fig. 2. Sinapsa adrenergică.

zând depolarizarea membranei și vărsarea conținutului veziculei în sinapsă (200—300 vezicule/ms). Noradrenalina ajunsă în spațiul sinaptic trece pe suprafața postsimpatică unde se fixează pe receptorii α- și β-adrenergici. Acești receptori conțin un ion de Ca^{2+}. Prin fixarea NA se modifică conformația receptorului, ceea ce provoacă pătrunderea în interior a ionului de Ca^{2+}.

Prin numărul mare de receptori, un număr mare de Ca^{2+} trec în celulă reducând brusc potențialul negativ. Rezultă potențialul de acțiune care urmează a se transmite ca influx nervos — semnal electric — celulelor efectoare. Imediat noradrenalina este eliberată și inactivată enzimatic, iar enzima — receptor își reia configurația inițială în așteptarea unei noi molecule de NA. Întreg ciclul are loc într-un timp de ordinul milisecundei. NA acționează ca o „cheie" ce deschide „supapa" receptorului adrenergic pentru cationul voluminos de Ca^{2+}.

Păstrarea echilibrului electric al membranei (potențialul de repaus) se realizează prin vărsarea, în spațiul sinaptic, a conținutului câte unei vezicule, cu păstrarea în stare de funcționare a „pompei de sodiu".

Inactivarea NA o face monoaminoxidaza (MAO), care desaminează molecula și oxidează la carboxil carbonul terminal, cu formarea acidului 3,4-dihidroxi-mandelic. O a doua cale de metabolizare a NA și adrenalinei este O-metilarea cu catechol-O-metil-transferază (COMT), când NA se transformă în normetanefrină, care se elimină din organism ca atare sau transformată de MAO în acidul corespunzător. COMT acționează în spațiul sinaptic, iar MAO în spațiul sinaptic și terminația nervoasă. Acizii mandelici și mici cantități de catechol-amine netransformate conjugate cu acidul glucuronic și sulfuric se elimină prin urină. Cantitatea acestor metaboliți crește în urină în stările de groază, furie, activitate fizică și intelectuală intensă.



*Adrenalina** (**Epinefrin,** 50) sub formă de soluție 1% a clorhidratului se folosește drept stimulent în stările de șoc, insuficiență cardiacă, crize de astm bronșic, stop cardiac. Proprietățile sale puternic vasoconstrictoare periferice sunt exploatate la administrarea împreună cu anestezicele locale de sinteză vasodilatatoare (Procaina*, Xilina*) pentru prelungirea timpului de acțiune prin împiedicarea difuzării de la locul de aplicare.

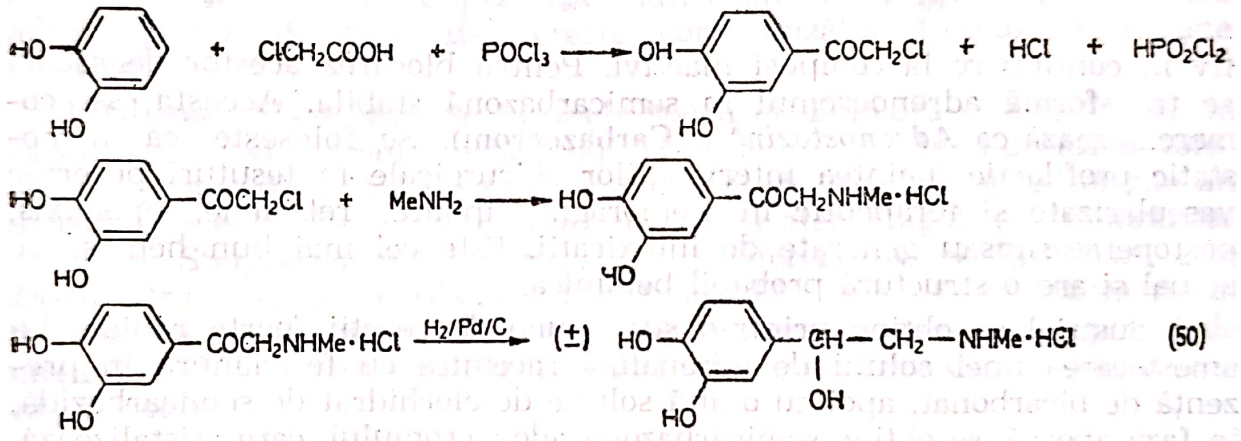
Inițial adrenalina s-a obținut prin extracția cu o soluție clorhidrică diluată a glandelor suprarenale ale animalelor sacrificate. Imposibilitatea obținerii pe această cale a unor cantități mai mari, necesare terapiei, din cauza conținutului mic din glandele suprarenale, și structura simplă a

Scanned with OKEN Scanner

acestui mediator a făcut să se pună la punct tehnologia obținerii sale prin sinteză.

*Adrenalina** este (—)1-(3′,4′-dihidroxi-fenil)-2-metilamino-etanol. Se obține din pirocatechină, clorură de clor-acetil și metilamină. În mediu anhidru pirocatechina se esterifică cu clorură de cloracetil. În prezența $POCl_3$ sau $ZnCl_2$ are loc transpoziția F r i e s cu formarea 2-cloracetil-pirocatechinei. Mai avantajoasă este obținerea in situ a clorurii de clor-acetil cunoscută fiind reactivitatea mare a acesteia (nu se recomandă depozitarea îndelungată) și caracterul său puternic iritant. În mediu anhidru de CCl_4, acidul monocloracetic se transformă sub acțiunea $POCl_3$ în 20—25 ore la reflux concomitent cu condensarea și transpoziția. Condițiile anhidre și eliminarea solventului se realizează prin distilarea azeotropului CCl_4—H_2O. Din faza apoasă se separă 2-cloracetil-pirocatechina cu randament scăzut, dar foarte pură. Este un intermediar pentru mai multe amine adrenergice.

Reacția acestui intermediar cu o soluție alcoolică de metil-amină la 25—35°C, 15—25 h dă adrenalonă brută. Aceasta se purifică de eventualii reactanți prin transformare în clorhidrat, decolorarea soluției cu cărbune și, după filtrarea insolubilelor, se precipită cu amoniac. Clorhi-



dratul purificat *(Stryphnonasal)* se reduce cu amalgam de sodiu sau Al sau, mai bine, catalitic la 20°C cu catalizator de Pd/C proaspăt preparat. Reducerea durează câteva ore cu randament și concentrație foarte bune în adrenalină racemică.

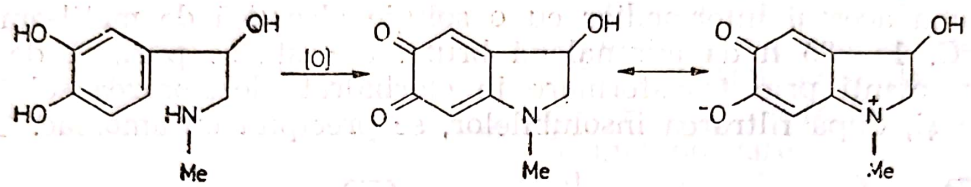
Stereoizomerul *levo* este de 20 de ori mai activ: produsul farmaceutic conține clorhidratul (—)adrenalinei. Scindarea recemicului se face cu acid (+)tartric pe baza proprietăților fizice diferite a bitartratului de (+) și (—)adrenalină. Clorhidratul racemicului obținut la reducere se neutralizează cu amoniac, când precipită adrenalina racemică. În soluție metanolică racemicul tratat cu acid (+) tartric va da un precipitat de (+)bitartrat de (—)adrenalină, care se centrifughează și la tratare cu amoniac dă (—)adrenalină și bitartrat de amoniu. (—)Adrenalina brută se purifică repetat prin aceeași cale cu acid (+)tartric până la obținerea produsului farmaceutic pur de 99,9% și $\alpha_D^{20} = -50 \div -53°$.

Recuperarea deșeurilor de fabricație asigură rentabilizarea procesului. Izomerul dextro, inactiv, se separă cu amoniac din bitartrat și se racemizează scurtă vreme la cald cu HCl diluat, iar racemicul se recirculă la scindare. Bitartratul de amoniu se transformă în sarea de calciu insolubilă, care se separă și prin tratare cu H_2SO_4 se transformă în soluție apoasă de acid (+)tartric. Concentrarea prin evaporarea apei, apoi

distilarea azeotropică cu toluen a apei rămase conduc la un acid (+)tartric de 95%, apt pentru scindare.

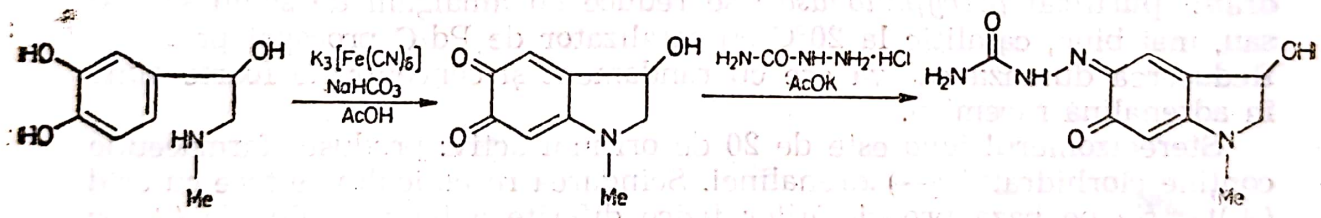
Tehnologia adrenalinei este marcată de două aspecte caracteristice: adrenalina se descompune rapid în prezența ionilor metalici, mai ales fierul, și se degradează foarte ușor oxidativ. Din această cauză în toate fazele de preparare-purificare în care apare adrenalina se folosește apă distilată, cărbune activ eliberat de fier prin spălare cu HCl, aparatură și conducte din sticlă, porțelan, emailate sau cauciucate. Pentru evitarea oxidării în fazele apoase de lucru se introduce $NaHSO_3$. În plus soluția clorhidratului de (—)adrenalină utilizată în prepararea diverselor specialități farmaceutice se condiționează cu mici cantități de $NaHSO_3$.

Excelentele calități hemostatice ale adrenalinei se pare că se datoresc unor forme de oxidare blânde. În organism sub acțiunea unei oxidaze rezultă adrenocrom instabil, roșu-brun, care se degradează oxida-



tiv în continuare la compuși inactivi. Pentru blocarea acestor degradări se transformă adrenocromul în semicarbazonă stabilă. Aceasta se comercializează ca *Adrenostazin** (**Carbazocrom**). Se folosește ca hemostatic profilactic înaintea intervențiilor chirurgicale în țesuturi puternic vascularizate și terapeutic în hemoragii capilare, retiniene, epistaxis, postoperatorii sau generate de intoxicații. Este cel mai bun hemostatic actual și are o structură probabil betainică.

Industrial se obține printr-o succesiune de reacții foarte rapide. La amestecarea unei soluții de adrenalină racemică cu fericianură în prezență de bicarbonat, apoi cu o altă soluție de clorhidrat de semicarbazidă, în fază apoasă, se obține semicarbazona adenocromului, care cristalizează.

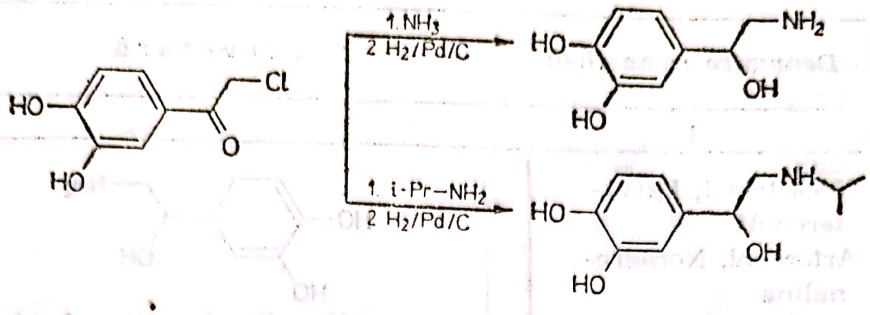


Procesul se desfășoară la 20°C și durează 5—6 minute. Este necesară o agitare energică pentru rapida omogenizare a reactanților și aparatură nemetalică din cauza sensibilității adrenalinei la metale. Din cauza vitezelor mari de reacție se lucrează pe șarje foarte mici.

Aminarea *3,4*-dihidroxi-ω-clor-acetofenonei cu soluție amoniacală și reducere catalitică conduce la noradrenalina racemică, care se scindează la fel ca adrenalina racemică. Bitartratul de noradrenalină *(Norartrinal*)* este un puternic vasoconstrictor periferic și se folosește în șocurile traumatice sau infarctul miocardic (soluții de 0,2% și 0,4% de clorhidrat).

Înlocuind amoniacul cu alte amine alifatice primare rezultă o largă serie de produse cu efect vasoconstrictor, bronhodilatator, utilizate în stările de șoc, infarct, astm. De amintit produsul rezultat din izopropilamină (51, *Bronhodilatin**, **Izoprenalin**), ale cărui proprietăți de bronho-

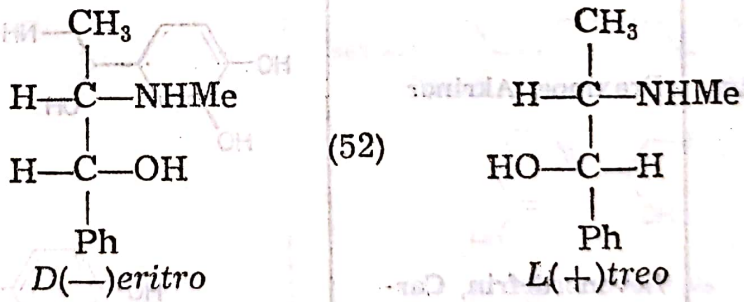
dilatator energic îl face util în astmul bronșic, administrat sub formă de aerosoli sau subcutanat.



Aminele simpatomimetice nu trebuie să conțină obligatoriu cele două grupe hidroxilice în *3,4*. Sinefrinele au o singură grupă fenolică, iar în alți compuși aceste grupe sunt plasate în *3,5*. Aplicațiile generale rămân vasodilatarea coronariană, vasoconstricția periferică, bronhodilatarea și utilizarea ca anorexice (tab. 2.1).

Adrenalina și Noradrenalina au acțiuni de scurtă durată, deoarece sunt rapid inactivate. Sinefrinele cu o singură grupă fenolică au o acțiune ceva mai îndelungată, iar prin eliminarea ambelor grupe OH activitatea adrenergică scade mult, dar crește corespunzător timpul de acțiune (7—10 ori).

Efedrina* (52) se găsește în unele specii de Ephedra și este cunoscută ca efect de multă vreme. Încă acum 5 000 de ani în China antică se folosea un preparat, actual și astăzi: un extract de Ma Huang ce conține un amestec de efedrine, cu acțiune antitusivă și efect împotriva tulburărilor cardiace. Stereoizomerul cel mai activ, comercializat ca Efedrină*, este *D*(—)*eritro*-*1*-fenil-*2*-metilamino-propanol. Din cei 4 enantiomeri și 2 racemici în Ephedra vulgaris există doi enantiomeri în proporție de circa 2%. *D*(—)*eritro* (efedrină) și *L*(+)*treo* (pseudoefedrină, pseudoefrină, *d*-izoefrină).

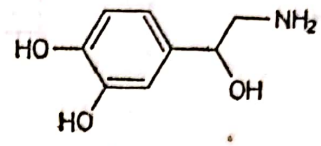
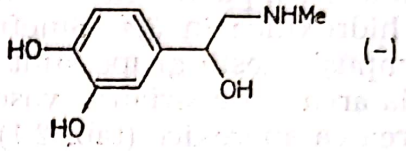
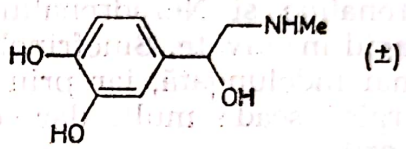
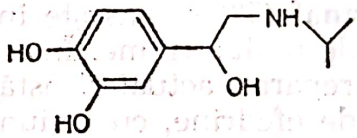
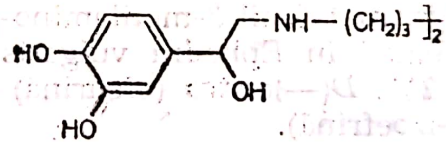
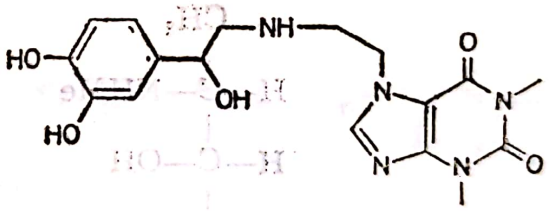
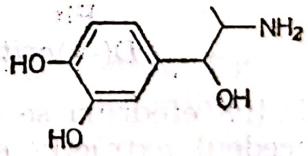
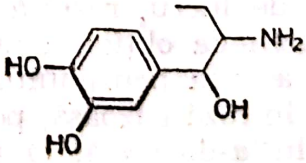
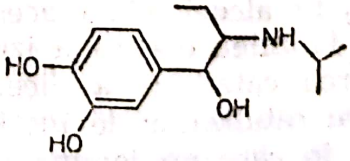


Dacă inițial efedrina se extrăgea din Ephedra vulgaris și Ma Huang, astăzi procedeul extractiv este părăsit în favoarea sintezei. Funcție de condițiile de lucru, rezultă ambii racemici în proporții variabile.

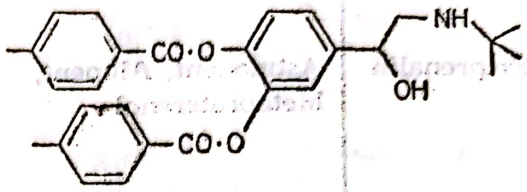
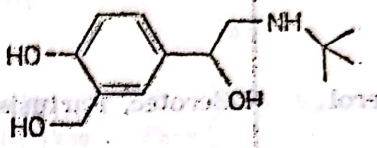
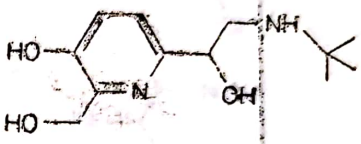
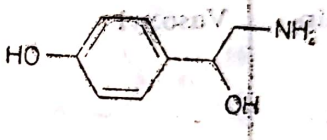
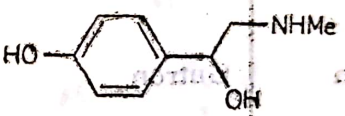
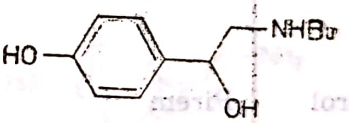
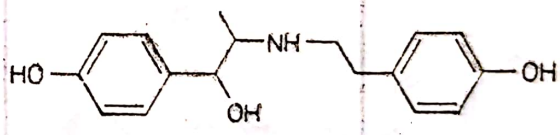
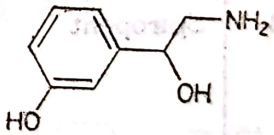
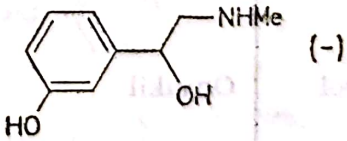
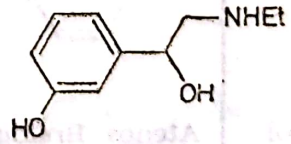
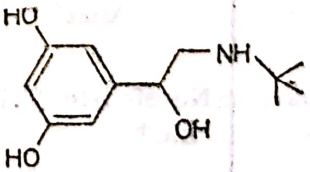
Propiofenona obținută prin acțiunea clorurii de propionil în prezență de $AlCl_3$ asupra benzenului în exces, sau din acid benzoic și propionic la 400°C, în fază gazoasă, pe un catalizator de ThO_2/Al_2O_3, trebuie transformată în α-dicetonă. O posibilitate simplă tehnologic este încălzirea cu SeO_2 în alcool. Cum acest oxidant nu este totdeauna disponibil, se recurge la calea clasică a izonitrozării și hidrolizei oximei formate. Hidrogenarea catalitică a dicetonei în soluție apoasă-alcoolică de metilamină cu catalizator de Pt, Pd, sau Ni-Raney fin divizat conduce la un amestec în care predomină racemicul efedrinei. Din amestecul transfor-

Scanned with OKEN Scanner

Amine adrenergice

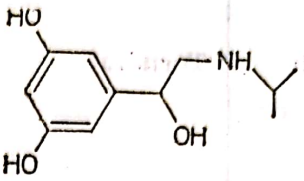
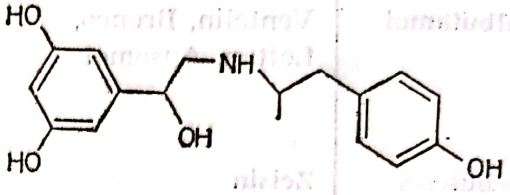
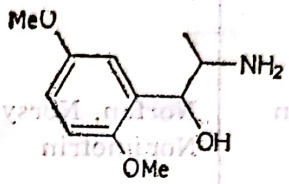
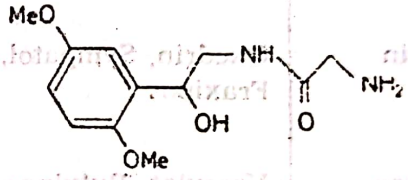
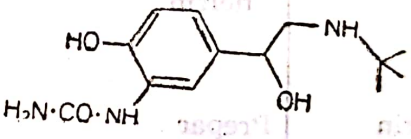
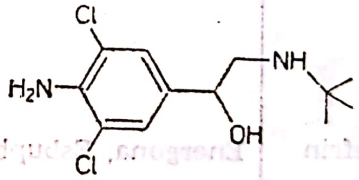
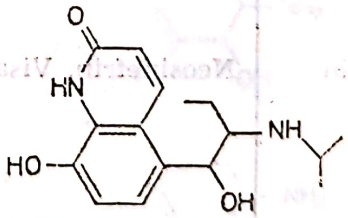
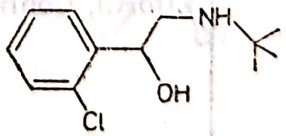
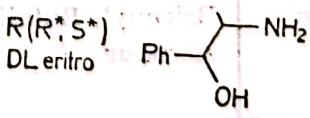
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Norepinefrin	Norartrinal, Levarterenol Arterenol, Noradrenalina	
Epinefrin	Adrenalina, Suprarenin	
Racepinefrin	Adrenalina	
Izoprenalin	Isoproterenol, Bronhodilatin Isuprel, Bellasthmal	
Hexoprenalin	Etoscol, Tokolysan	
Teodrenalin	Praxinor, Akrinor	
Corbadrin	Levonordefrin, Carbocain	
Etilnorepinefrin	Bronkephrin	
Isoetarin	Asthmalitan	

TABELUL 2.1. (continuare)

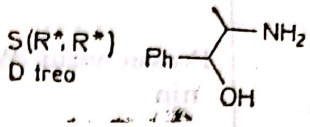
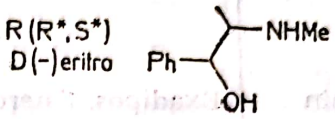
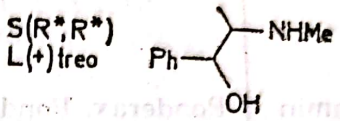
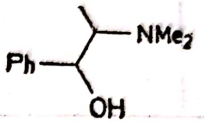
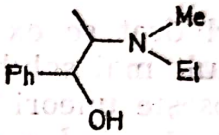
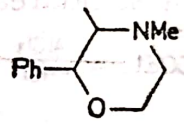
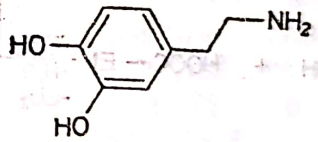
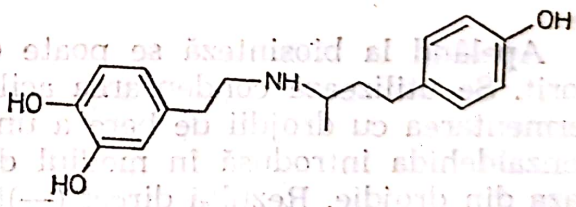
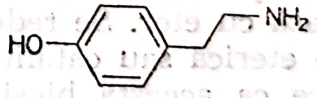
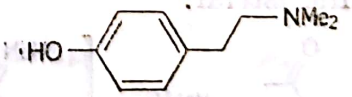
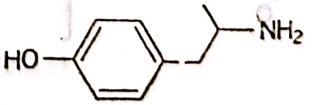
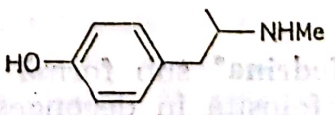
0	1	2
Bitolterol	Tornalat	
Salbutamol	Ventolin, Bronco, Loftan, Apsomol	
Pirbuterol	Zeisin	
Octopamin	Norfen, Norsympatol, Norsinefrin	
Sinefrin	Oxedrin, Sympatol, Fraxipos	
Bametan	Vasculat, Butylnorsinefrin	
Ritodrin	Prepar	
Norfenefrin	Energona, Esbuphon	
Fenilefrin	Neosinefrin, Visadron	 (-)
Etilefrin	Effortil, Confidal	
Terbutalin	Bricanyl, Butalitab Aerodur	

Scanned with OKEN Scanner

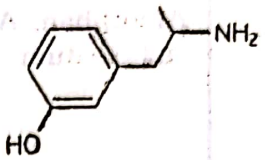
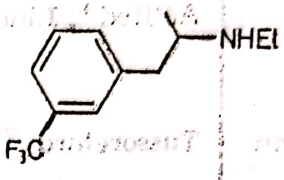
TABELUL 2.1. (continuare)

0	1	2
Orciprenalin	Astmopent, Alupent, Metaproterenol	
Fenoterol	Berotec, Partusisten	
Metoxamin	Vasoxyl	
Midodrin	Gutron	
Carbuterol	Pirem	
Clenbuterol	Spiropent	
Procaterol	Onsukil	
Tulobuterol	Atenos, Brelomax	
Fenilpropanolamin	Norefedrin, Triaminic+	

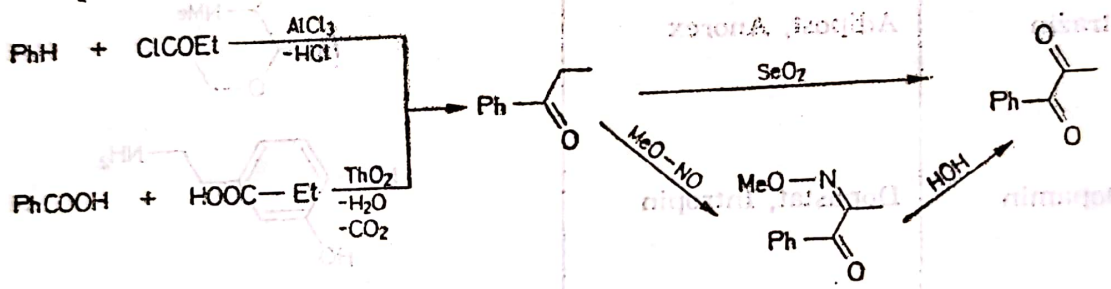
TABELUL 2.1. (continuare)

0	1	2
Norpseudo-efedrin	Amorphan, Anti-adipositum	
Efedrin	Biphedrin, Rinamid	
Pseudo-efedrin	Actifed+, Linctifed	
Metilefedrin	Tussoretard	
Etafedrin	Ditenat, Etilefedrin	
Fendime-trazin	Adipost, Anorex	
Dopamin	Dopastat, Intropin	
Dobutamin	Dobutrex, Inotrex	
Tiramin	Mydrial+, Uteramin	
Hordenin	Hordenol, Jatamansin	
Hidroxiam-fetamin	Rhinosterin	
Foledrin	Adyston, Isodrin, Metilparedrin	

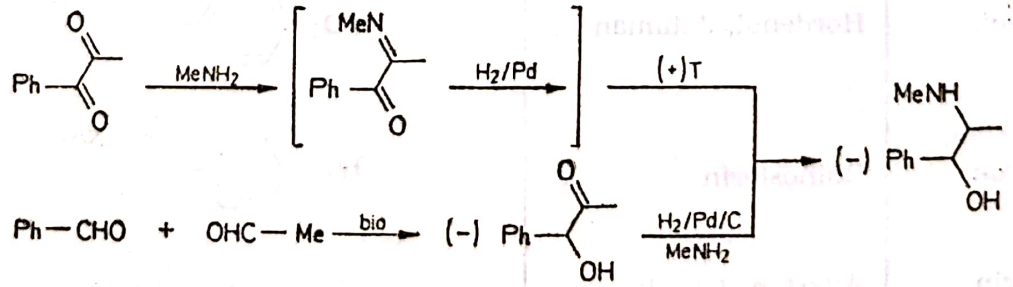
Scanned with OKEN Scanner

0	1	2
Gepefrin	Pressionorm, Wintonin	
Fentermin	Exadipos, Aneroxin	
Fenfluramin	Ponderax, Ponderal	

mat în clorhidrat se extrage cu cloroform clorhidratul pseudoefedrinei, care este mult mai solubil decât cel al efedrinei. Racemicul astfel purificat se folosește uneori ca atare sub denumirea de *Efetonin*. Din acesta însă se preferă scindarea cu acid (+)tartric și separarea formei d.



Apelând la biosinteză se poate obține mult mai ușor stereoizomerul dorit. Se utilizează condensarea aciloinică între acetaldehida rezultată la fermentarea cu drojdii de bere a unor soluții de zaharoză sau melasă, cu benzaldehida introdusă în mediul de cultură. Catalizatorul este carboligaza din drojdie. Rezultă direct (—)fenil-acetil-carbinolul, care se extrage din biomasă cu eter. Se reduce în prezență de metil-amină cu Al activat în soluție eterică sau catalitic în soluție apoasă. Tehnologia mult simplificată face ca această biosinteză urmată de reducerea catalitică să fie aplicată industrial:



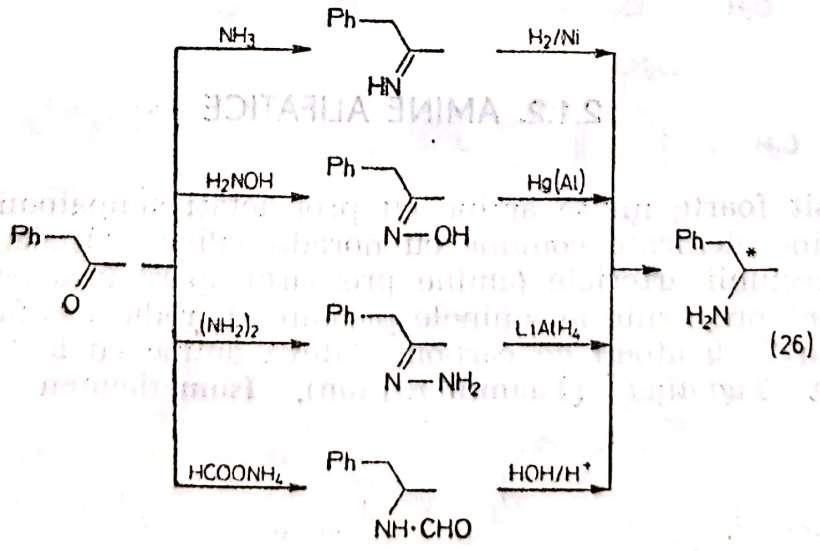
(—)Efedrina* sub formă de clorhidrat, în soluții apoase de 1% și 5% este folosită în decongestie nazală, astm bronșic, hipotensiune, bloc

cardiac total și intoxicații cu barbiturice sau opiacee. Stimulează SNC, centrul respirator, vasomotor și musculatura striată. Este un adrenergic indirect, deoarece eliberează noradrenalina din terminațiile postganglionare. Produce bronhodilatare și creșterea tensiunii arteriale, aceasta printr-o puternică vasoconstricție periferică. Acest efect durează până la epuizarea noradrenalinei din terminațiile postganglionare după care devine ineficientă. Asociată cu Sulfaguaiacol dă apreciate antitusive.

Fenomenele secundare de excitare a SNC (insomnie, agitație, hipertensiune, edem pulmonar, crize de anghină pectorală) în cazurile de supradozare face ca acest produs să se evite în unele țări în favoarea altor adrenergice mai slabe și de lungă durată, dar cu efect mai redus asupra SNC. Astfel, d-**Pseudoefedrina** și **Fenil-propanol-amina** (**Norefedrina**, efedrina N-demetilată) prin lipsa toxicității și efectului stimulent SNC au căpătat deosebită importanță ca decongestionanți nazali.

Toate adrenergicele prezentate anterior au structura fundamentală a 2-fenil-etilaminei. Cel mai simplu reprezentant din această serie este **Amfetamina** (*Benzedrin**, 26) cu acțiune antidepresivă și un efect stimulent asupra SNC. Este un adrenergic foarte slab (de 100 de ori mai slab decât adrenalina), dar cu acțiune îndelungată (de 100 de ori mai lungă decât a adrenalinei și de 10 ori decât a efedrinei). Sulfatul *1*-fenil-2-propil-aminei se folosește în doze mici pentru stimularea memoriei și eliminarea oboselii, iar în doze mai mari se utilizează în combaterea stărilor depresive generate de alcool, barbiturice și opiacee și în reducerea apetitului.

Obținerea Amfetaminei este asemănătoare, în bună parte, cu obținerea Efedrinei. Fenil-acetona se obține prin F r i e d e l - C r a f t s sau din acizii carboxilici corespunzători. Introducerea grupei aminice se face printr-o aminare reductivă a cetonei sub acțiunea unor compuși cu azot de mare bazicitate (amoniac, formiat de amoniu, hidroxil-amină, hidrazină) urmată de hidroliza sau reducerea catalitică cu hidrură sau amalgam a dublei legături formate. Cea mai comodă metodă este reducerea catalitică cu Ni-Raney într-o soluție etanolică de NH_3 la 5—7 at și 50°C a fenil-acetonei.



Scindarea în enantiomeri a relevat activitatea de 2—4 ori mai mare a formei dextro față de racemic. Aceasta se comercializează cu **Dextroamfetamină** și este preferată deoarece toxicitatea sa este mai redusă

decât la racemic. Același lucru se poate spune despre derivații N-metilați **Metamfetamina** și dextroizomerul său, ultimul fiind utilizat practic.

Aceste adrenergice slabe, cu ușoare efecte stimulatoare asupra SNC, se folosesc mai ales în tratamentul obezității simple (anorexice, anorexigene). Amfetaminele reduc apetitul prin excitarea centrului hipotalamic al saţietăţii, când dispare senzaţia vegetativă de foame, prin creșterea metabolismului bazal și mobilizarea rezervelor lipidice. Din cauza proprietăților stimulante ale SNC nu se recomandă administrarea lor înainte de culcare, deoarece produc uneori insomnii. (În același scop anorexigen se folosea *Gastrofibran** format din fibrină bovină care în contact cu sucul gastric se gonflează și se transformă într-un gel, care pentru circa 4 ore reduce secreția acidă gastrică.)

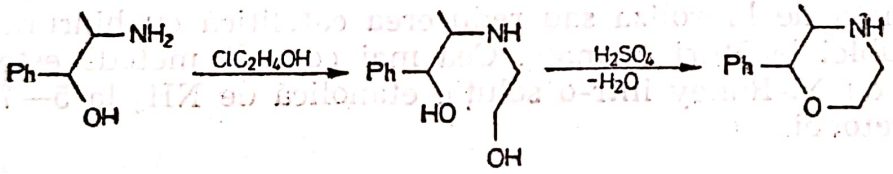
Se consideră obeze persoanele ce depășesc cu 20% greutatea „ideală", care pentru indivizii cu conformație normală este dată de:

$$G = f\left[50 + 0{,}75(H - 50) + \frac{V-20}{4}\right],$$

unde $f=1$ pentru bărbați și 0,9 pentru femei; H=înălțimea în centimetri; V=vârsta în ani.

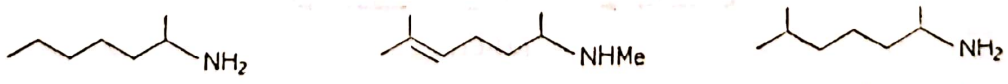
Din categoria anorexicelor fac parte și derivați cu grupe OH fenolice (**Fendimetrazin**), halo- și metoxi-substituiți în nucleul fenilic, cu catena ramificată cu structură generală fenil-etil-aminică. Aceste medicamente, asociate cu un regim adecvat, permit scăderi în greutate de 0,5—1 kg/săptămână. O slăbire mai accelerată este în genere primejdioasă. Tratamentul se execută sub control medical.

Obținerea ciclului morfolinic al Fendimetrazin se face prin N-alchilarea norefedrinei cu etilenclorhidrină în toluen la reflux și ciclizarea deshidratantă în acid sulfuric a etanol-aminei obținute. Urmează o metilare standard.



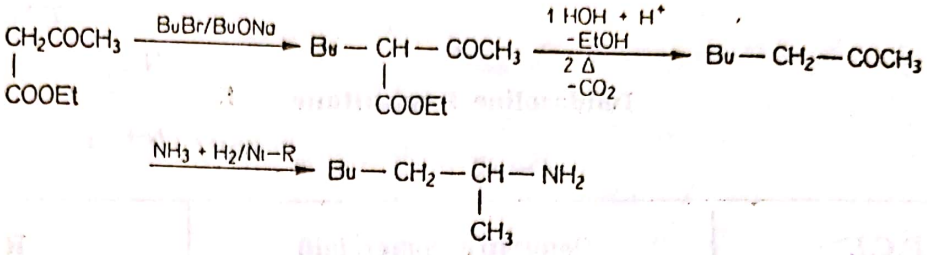
2.1.2. AMINE ALIFATICE

S-au găsit foarte multe amine cu proprietăți simpatomimetice, care mai au puține elemente comune cu noradrenalina inițială. Efectul de mărire a presiunii arteriale (amine presoare) apare încă de la izoamilamină și sunt pregnante la aminele primare cu radical alifatic ramificat sau ciclic cu 7—9 atomi de carbon. Câteva amine cu importanță aplicativă sunt *Tuamina* (**Tuaminoheptan**), **Isomethepten** și **Octodrin** *(Ordinal⁺)*.



Prima amină are o aplicație mai frecventă ca vasoconstrictor al mucoaselor inflamate, în decongestia nazală. Aminoheptanul se obține prin

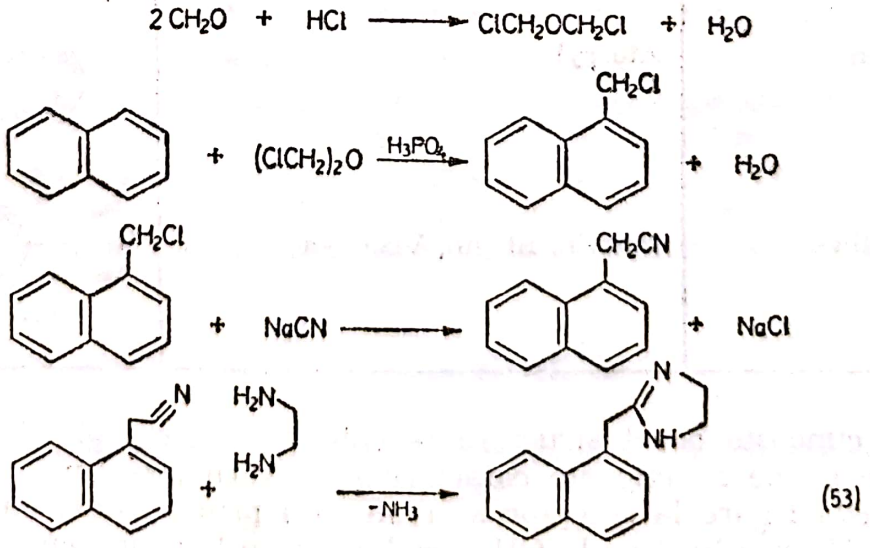
reducere catalitică în soluție amoniacal-alcoolică cu H_2/Ni-Raney a heptanonei rezultate la decarboxilarea acidului butil-acetil-acetic:



2.1.3. IMIDAZOLINE 2-SUBSTITUITE

O categorie distinctă de decongestionanți nazali au structură imidazolinică. Cel mai cunoscut și aplicat este **Nafazolinul** (53, *Rinofug**). Soluția 0,1% a clorhidratului este un vasoconstrictor capilar energic și se folosește în epistaxis, postoperator, în decongestia mucoaselor rino-laringo-faringiene, mai ales în rinite acute sau cronice.

Structura 2(*1*-naftil-metil)imidazolinică se obține prin ciclizarea termică a etilendiaminei cu nitrilul naftil-acetic. Naftalina se clormetilează cu paraformaldehidă și HCl anhidru în AcOH glacial în fază heterogenă. Se formează di(clormetil)eterul care la 80—90°C în prezența H_3PO_4 reacționează în câteva ore cu naftalina la *1*-clormetil-naftalină. Cu cianură alcalină în soluție alcoolică la reflux se obține nitrilul brut și după câteva operații de purificare (extracție, decolorare, distilare sub vid), care depreciază mult randamentul, rezultă un nitril pur. Este necesar un produs de min. 95%, deoarece impuritățile la temperatura de ciclizare dau produse secundare care se îndepărtează mai greu. În topitură cu etilen-diamină și clorhidratul ei la 220—230°C, timp de 10—12 ore, cu intensă degajare de amoniac, are loc ciclizarea la imidazolină. Într-o soluție alcoolică de HCl la cald se extrage din produsul brut clorhidratul naftil-metil-imidazolinei cu randament de 50% față de nitril.



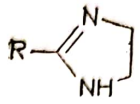
(53)

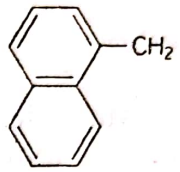
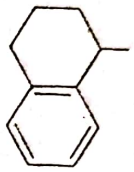
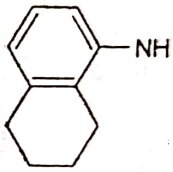
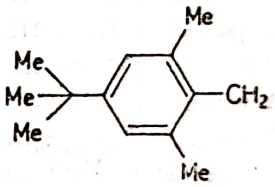
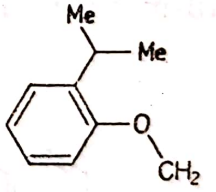
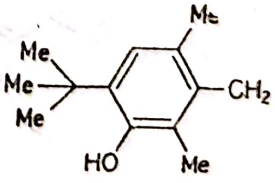
Alte produse folosite ca decongestionanți în rinite, sinuzite, laringite conțin nucleul tetrahidronaftalinic, structură benzilică și fenoximetilică

polisubstituită cu radicali care să confere o sporire a volumului și împiedicări sterice la reacțiile enzimatice de degradare (tab. 2.2).

TABELUL 2.2.

Imidazoline 2-substituite



D.C.I.	*Denumire comercială*	R
Nafazolin	Privin, Frazolin, Naftizin	
Tetryzolin	Rhinopront, Tyzin, Cleer	
Tramazolin	Rhinospray, Biciron	
Xilometazolin	Nasenspray, Balkis	
Fenoxazolin	Aturgyl	
Oximetazolin	Nasivin, Iliadin, Vistoxyn	

Nu se cunoaște exact structura receptorului adrenergic. I se cunosc doar unele grupe funcționale caracteristice fixării structurii noradrenalinei. Această legare la receptor se realizează prin legături cu hidrogen la OH din *3'*, coordinative la OH alcoolic, ionice la grupa aminică transformată în amoniu și van der Waals la nucleul aromatic, acestea fiind elementele esențiale ale unui bun simpatomimetic. Produsele folo-

Scanned with OKEN Scanner

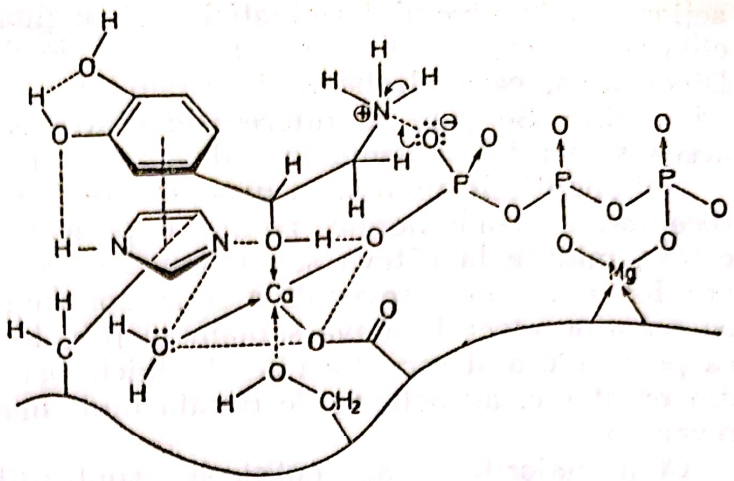


Fig. 3. Receptorul adrenergic.

site drept simpatomimetice se îndepărtează mai mult sau mai puțin de la această structură noradrenalinică.

Se impun următoarele observații cu privire la relațiile structură-activitate la aminele adrenergice:

— catena dintre nucleul fenilic și N trebuie să conțină 2 atomi de carbon; o catenă de 1 sau 3 atomi de carbon anulează efectul simpatomimetic;

— aminele primare sunt mai active decât cele secundare, iar cele terțiare sunt foarte puțin active; acțiunea adrenergică scade în seria noradrenalină/adrenalină/metil-adrenalină;

— prezența grupelor hidroxilice alcoolice mărește acțiunea presoare (uneori și de 10 ori) și scade toxicitatea: adrenalină/desoxiadrenalină;

— eliminarea unei grupe hidroxilice fenolice scade caracterul adrenergic, dar mărește timpul de acțiune. Eliminarea ambelor grupe OH fenolice accentuează mai mult acest fapt și conferă produselor acțiune antidepresivă și de stimulare a SNC ca în seria adrenalină/sinefrină/efedrină/amfetamină;

— una sau două grupe metilice în α față de NH_2 măresc durata de acțiune prin împiedicări sterice la acțiunea enzimelor de degradare oxidativă (MAO) ca în seria: dopamină/amfetamină/Fentermin;

— nucleul fenilic se poate înlocui cu tienil;

— receptorii α- și β-adrenergici sunt stereospecifici și configurația produselor este determinantă pentru acțiune. (—)Adrenalina și (+)Amfetamina sunt de 10—20 de ori mai active decât enantiomerii lor. În cazul sinefrinei, acțiunile celor doi enantiomeri sunt chiar antagoniste: (+)Sinefrina este un vasodilatator, iar (—)Sinefrina vasoconstrictor.

2.2. ADRENOLITICE

Medicamentele care împiedică manifestarea efectelor produse de excitarea simpaticului sunt „simpatolitice". Ele întrerup influxul nervos înaintea terminației postganglionare și împiedică sinteza și expulzarea noradrenalinei. Alte produse cunoscute ca „adrenolitice", blochează receptorii α- sau β-adrenergici în mod selectiv și astfel împiedică acțiunea noradrenalinei sau adrenergicelor exogene. Astfel, Guanetidin*, care

acționează la nivelul terminației postganglionare împiedicând sinteza și eliberarea noradrenalinei din granulele de depozit, este un simpatolitic. Dibenzilina, care blochează ireversibil receptorii α-adrenergici, este un adrenolitic. Se pare că diferențele dintre ele sunt doar cantitative, de aceea se va folosi denumirea de „adrenolitic" pentru ambele categorii.

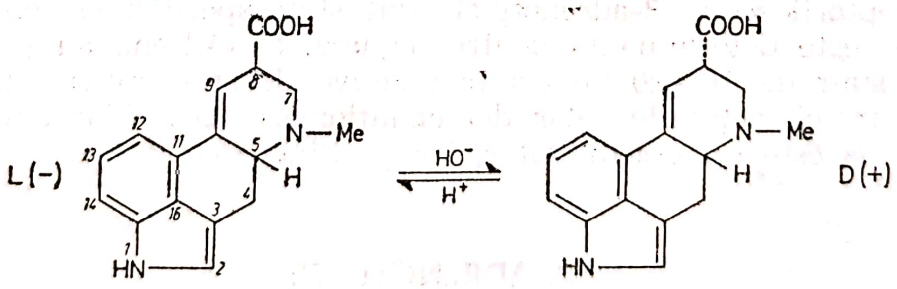
Adrenoliticele produc în general vasodilatare periferică prin blocarea receptorilor α-adrenergici pentru o perioadă de timp ce variază de la câteva minute la câteva săptămâni. În acest ultim caz se consideră că are loc o blocare ireversibilă a receptorilor α-adrenergici. Dibenzilina își menține efectul câteva săptămâni prin legarea covalentă de receptor, ea poate bloca și receptorii serotoninici. Derivații imidazolinici, alcaloizii din ergot etc. au acțiune de durată mult mai redusă și sunt considerați reversibili.

Cum majoritatea adrenoliticelor sunt utilizate în reglarea presiunii și circulației sangvine, trebuie reținut faptul că receptorii α-adrenergici la excitare produc vasoconstricție (α-adrenoliticii produc vasodilatare), iar receptorii β-adrenergici comandă vasodilatarea (β-adrenoliticii produc vasoconstricție).

2.2.1. DERIVAȚII ACIDULUI LISERGIC

Cele mai vechi adrenolitice sunt alcaloizii din ergot. Acesta este un parazit al secarei (Claviceps purpurea — cornul secarei), care consumat împreună cu cerealele a făcut numeroase victime în antichitate și Evul Mediu. „Focul Sfântului Anton" provoca gangrena extremităților, inflamarea pielii, avort spontan din cauza contracțiilor uterine, convulsii și sfârșit letal.

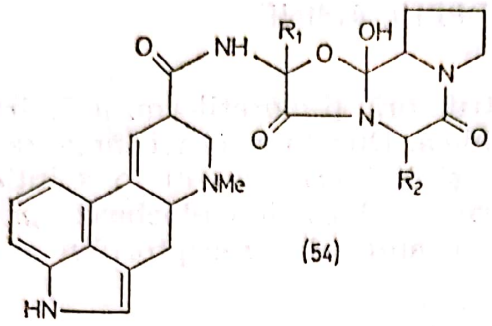
În această ciupercă parazită s-au găsit (alături de histamină, colină, lipide, zaharide) un număr de peste 20 de alcaloizi derivați ai acidului lisergic, amide ale acizilor lisergic *L*(—) și izolisergic *D*(+). Cele două serii de derivați conțin grupa carboxilică și H5 în poziția *cis* respectiv *trans*. Restul amidic are o structură mai complexă, în care se poate remarca un schelet piruvic sau dimetil-piruvic și aminoacizi (fenil-alanina, leucina, valina). Structura cea mai simplă, care se pretează la semisinteză, este amida acidului lisergic cu (+) 2-amino-propanolul (ergometrina).



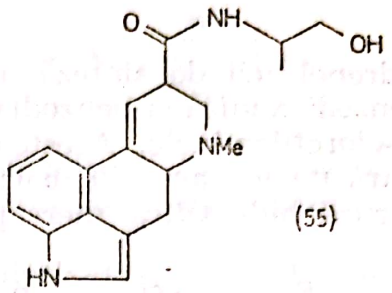
Obținerea alcaloizilor din ergot se face prin extracție. Cornul secarei tratat cu o soluție concentrată de sulfat de aluminiu, pentru o slabă acidulare, se degresează prin extracție cu benzen pentru eliminarea grăsimilor, acizilor, coloranților, fitosterolilor etc. Funcție de polaritatea solventului de extracție se obțin 3 grupe de produse: cu solvent polar se extrage ergometrina, cu unul mai puțin polar ergotoxina formată din trei componente principale: ergocriptina, ergocristina și ergocornina, iar

Scanned with OKEN Scanner

cu un solvent nepolar se extrage ergotamina. În *Bergonal** se utilizează și un extract total de ergot.



(54)



(55)

Tratarea ergotului degresat cu benzen conținând amoniac gazos extrage ergotamina, principalul alcaloid cu aplicație clinică. Prin evaporarea sub vid a solventului cristalizează un produs brut, care se recristalizează din acetonă apoasă cu două molecule de solvent de cristalizare. La eliminarea solventului se transformă în stereoizomerul său (rotația specifică în soluția 0,6% cloroformică trece de la —155°C la +381°).

Ergotamina (54; R_1=Me; R_2=$PhCH_2$) are o acțiune contradictorie: în doze mici este un α-adrenergic, iar în doze medii și mari este un adrenolitic și excită fibrele musculaturii netede a intestinului, uterului și bronhiilor. Efectul vasoconstrictor periferic o face utilă în hemoragiile uterine și în migrene *(Ergostat, Belergan, Ergosanol)*. Sub formă de tartrat și în amestec cu cafeină *(Cofedol*)* se administrează în cefalee și migrene, unde ergotamina are efect vasoconstrictor cerebral, iar cafeina stimulează SNC și dilată vasele coronariene. Prin hidrogenarea dublei legături *9,10* se atenuează mult efectul ocitocic (producător al contracțiilor uterine) și permite o utilizare mai comodă ca vasoconstrictor fără efecte secundare (*Cornhidral, Dihidroergot, Dergotamin,* **Dihidroergotamin**).

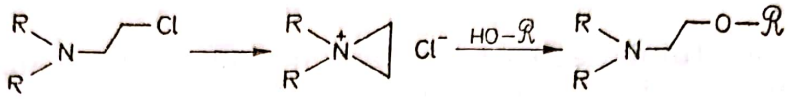
Alcaloizii din grupa ergotoxinei se extrag cu cloroform (54, R_1 = iPr; **Ergocristina** R_2 = $PhCH_2$; **Ergocriptina** R_2 = iBu; Ergocornina R_2 = iPr). Nu se folosesc ca atare decât puțin din cauza caracterului ocitocic (**Ergotoxin,** *Neurovegetalin*). Prin hidrogenarea amestecului și transformare în metansulfonați rezultă un produs (**Dihidroergotoxin,** *Hydergine, Secatoxin*) cu efect ocitocic foarte slab utilizat în tratamentul tulburărilor circulatorii periferice și cerebrale, de asemenea a hipertensiunii arteriale. S-a impus de asemenea **Dihidroergocristina** *(Neocristepin)* ca hipotensiv.

Ergometrina (55, *Ergotocin*) se extrage cu apă și este amida acidului lisergic cu (+)2-amino-propanolul. Sub denumirea de *Ergomet** se folosește în oprirea hemoragiilor uterine și provocarea contracțiilor uterine la nașteri. Cantitățile rezultate din ergot sunt mici. Pentru valorificarea întregului conținut de alcaloizi se procedează la o extracție acidă a ergotului când derivații seriei izolisergice, puțin activi fiziologic, trec în derivați lisergici și are loc hidroliza grupei amidice. Acidul lisergic astfel obținut se amidează cu (+)2-amino-propanol, dând ergometrina de semisinteză sau cu 2-amino-butanol la **Metilergometrină** *(Metergin)*. Prin N^1-metilarea Metilergometrinei rezultă **Metisergid** *(Desernil)*. Reacția cu dietil-amina dă dietil-amida acidului lisergic *(Lisurid, Cuvalit)* cu efect antimigrenos asupra SNC. Proprietățile halucinogene au dus la folosirea ilegală ca stupefiant *(LSD 25)*.

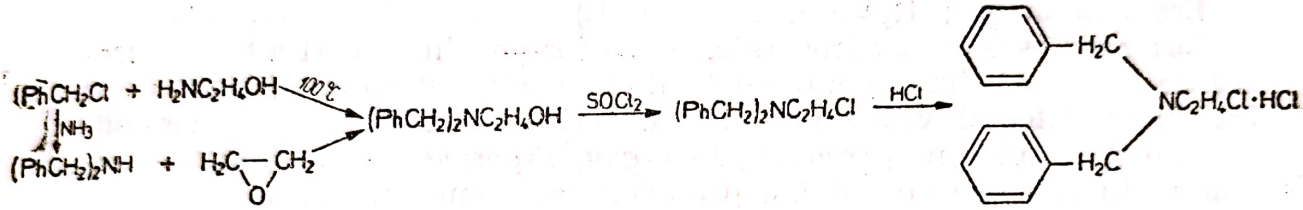
Scanned with OKEN Scanner

2.2.2. 2-CLORETIL-AMINE

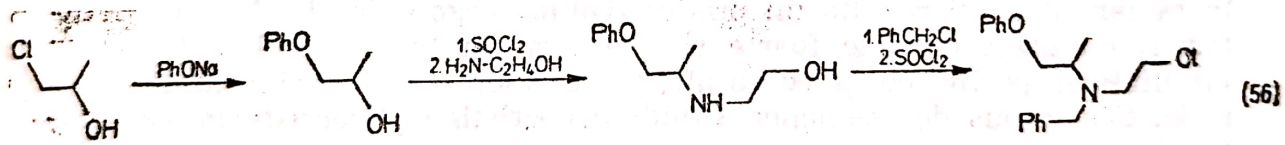
α-Adrenoliticii de sinteză au structură β-cloretil-aminică, imidazolinică, benzodioxanică și benzodiazepinică. Durata cea mai lungă de acțiune o au β-cloretilaminele. Acestea, ca și N-iperitele dau în soluție bazică sau neutră un ion amoniu foarte reactiv. Acest ion blochează prin alchilare o grupă hidroxilică, mercapto sau aminică a receptorului α-adrenergic:



În Dibenzamină R este benzil. Prepararea se face din clorură de benzil și monoetanol-amină. Etanol-amina disubstituită se transformă în clorderivat cu clorură de tionil, apoi cu HCl în clorhidratul corespunzător:



Acest compus simplu prezintă unele dezavantaje: administrarea parenterală este dureroasă, iar la administrare i.v. se dovedește a fi toxic al SNC, putând da convulsii. Astăzi se aplică un înlocuitor mai puțin toxic, **Fenoxibenzamina** (56, *Dibenzilina, Dibenziran*). Este clorhidratul N(2-cloretil)—N(1-metil-2-fenoxietil)benzaminei și se aplică în tratarea hipertensiunii și a unor tulburări vasculare periferice. Se obține pe aceeași cale ca și Dibenzamina, dar utilizând propilen-clorhidrina și fenoxidul de sodiu pentru realizarea grupei fenoxi și a catenei ramificate:

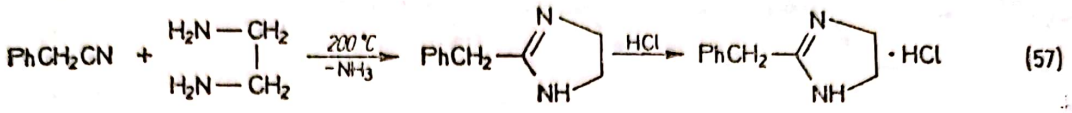


(56)

2.2.3. IMIDAZOLINE

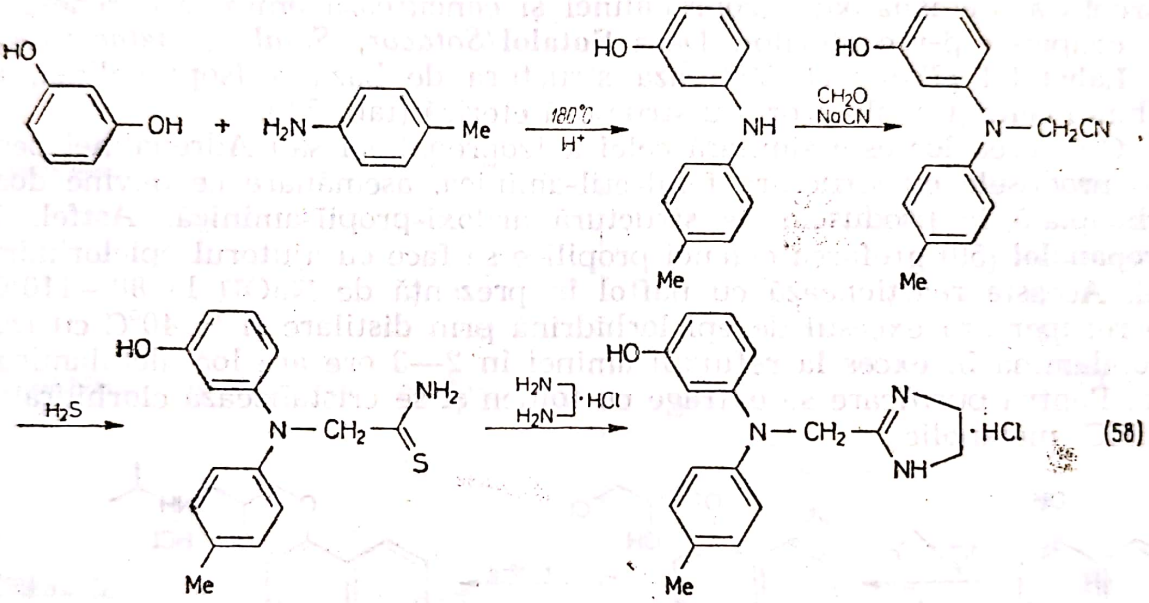
2-Naftil-metil-imidazolina avea un caracter adrenergic. Înlocuirea nucleului naftalinic cu unul fenilic conferă proprietăți antagoniste: blocator α-adrenergic. **Tolazolin*** (57, *Pridazol, Priscol*) este clorhidratul 2-benzil-imidazolinei, un bun vasodilatator periferic și pulmonar. Se obține pe aceeași cale ca și Rinofugul* prin reacția cu un amestec de etilen-diamină anhidră și săruri ale sale (clorhidrat sau tosilat) la 200—210°C cu acidul, esterul, amida, tioamida sau nitrilul fenil-acetic. Cel mai ușor accesibil este nitrilul: cianură de benzil. Obținerea etilendiaminei anhidre se face prin tratarea hidratului său cu sodiu și distilarea

la 110—120°C a aminei libere. Încălzirea sa energică cu nitrilul produce o intensă degajare de amoniac și rezultă direct ciclul imidazolinic cu randament de circa 80%:



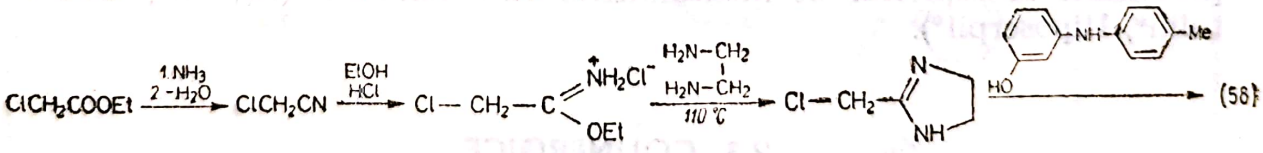
(57)

Pentru obținerea unor imidazoline 2-substituite cu radicali complecși metoda ciclizării cu nitrili nu mai este aplicabilă, din cauza degradării termice a componentelor și produsului de reacție la temperatura înaltă de lucru. În acest caz este necesar un derivat funcțional mai reactiv: amidă, iminoclorură, tioamină, ester etc. O a doua cale este folosirea unei componente cu nucleul imidazolinic preformat. **Fentolaminul** (58, *Regitin*) conține în poziția 2 a imidazolinei un rest N-*m*-hidroxifenil—N-(*p*-tolil)-amino-metilic:



(58)

A doua modalitate de obținere este la fel de generală ca și prima. Sinteza ciclului imidazolinic are loc pe aceeași cale, iar etapa finală este grefarea structurilor diaril-aminice:

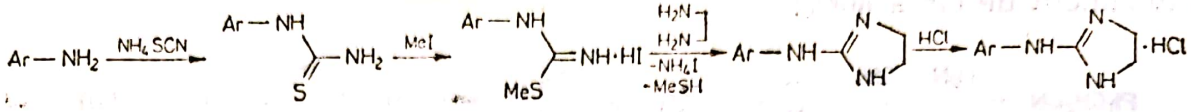


(58)

Fentolamin este un antihipertensiv eficient. Se mai folosește în diagnosticarea feocromocitomului (tumoare a medulosuprarenalei ce produce multă adrenalină și mărește tensiunea arterială): tensiunea scade brusc la administrarea medicamentului.

Foarte buni antihipertonici s-au dovedit N(2,6-diclorfenil) și N(2-clor-4-metil-fenil)-2-amino-imidazolină, folosite ca antihipertensive sub denumirea de **Clonidin** *(Catapres)* și respectiv **Tolonidin** *(Euctan)*. Se obțin din aminele corespunzătoare transformate în tioureile reactive cu rodanură de amoniu prin refluxare în metanol 2 ore. Cu MeI la reflux se obțin izotioureile ca săruri. Acestea cu etilendiamină în exces la

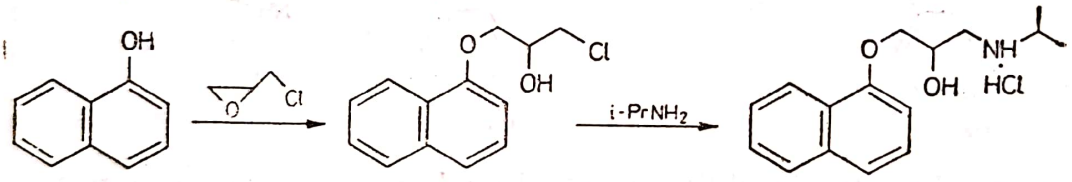
130—150°C ciclizează cu degajare de mercaptan. Prin recristalizare și tratare cu HCl în MeOH rezultă sărurile:



2.2.4. BLOCATORI β-ADRENERGICI

Receptorii β-adrenergici prezenți în miocard, musculatura vaselor sanguine, bronhiilor, intestinului și ochiului sunt blocați reversibil de β-adrenolitice. Se inhibă astfel efectele aminelor adrenergice și se produce: scăderea frecvenței și a debitului cardiac, hipotensiune, ușoară vasoconstricție coronară, bronhoconstricție. Se aplică în insuficiența coronariană, hipertensiune și tulburări de ritm. Acești β-adrenolitici au structura asemănătoare Izoprenalinei și concurează aminele adrenergice la ocuparea β-receptorilor. Dacă **Sotalol** *(Sotacor, Sotalex, Betacardone)* și **Labetalol** *(Trandat)* păstrează structura de bază a Isoprenalinei, în schimb ceilalți β-blocatori au structură eterică (tab. 2.3).

Obținerea lor este similară celei a Izoprenalinei sau Adrenalinei pentru produsele cu structură fenil-etil-aminică, asemănare ce devine doar principială la produsele de structură ariloxi-propil-aminică. Astfel, la **Propanolol** (59) grefarea catenei propilice se face cu ajutorul epiclorhidrinei. Aceasta reacționează cu naftol în prezență de NaOH la 80—110°C. Se recuperează excesul de epiclorhidrină prin distilare și la 40°C cu izopropilamină în exces la refluxul aminei în 2—3 ore are loc alchilaminarea. Pentru purificare se extrage cu toluen și se cristalizează clorhidratul cu HCl metanolic.



(59)

Cele mai multe adrenolitice se aplică în tratarea afecțiunilor circulatorii, în combaterea tensiunii, din care cauză unele α-adrenolitice vor fi prezentate la capitolul de medicamente vasodilatatorii (Agozol*, Guanetidin*, Hiposerpil*).

2.3. COLINERGICE

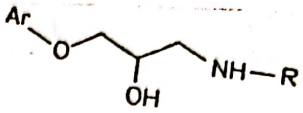
Sistemul colinergic posedă două tipuri de receptori: tipul muscarinic și tipul nicotinic. Denumirea acestora derivă de la alcaloizii ce au acțiune excitantă asupra lor. Produsele naturale ce conțin acești alcaloizi se cunosc de multă vreme și se aplică în medicina populară a populațiilor din unele zone geografice.

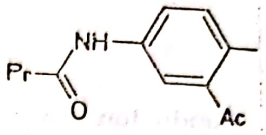
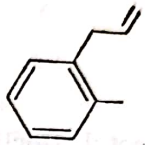
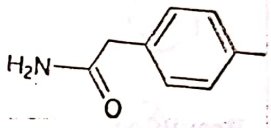
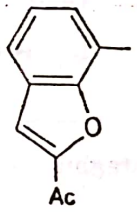
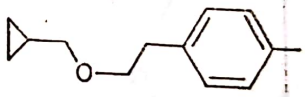
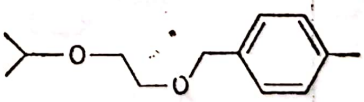
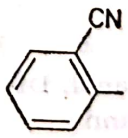
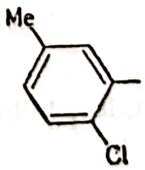
Nicotina nu este un medicament, are doar valoare toxicologică și de experimentare. Este *3*(N-metil-pirolidinil-*2*-)piridina și se găsește în proporție de circa 2% ca sare cu acizii organici în frunzele de tutun. În doze mici are efect stimulant prin eliberarea aminelor adrenergice din medulo-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2.3.

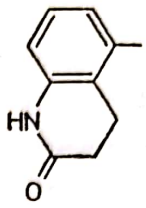
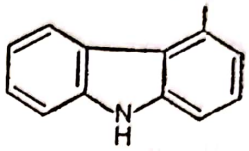
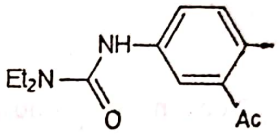
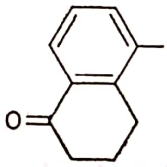
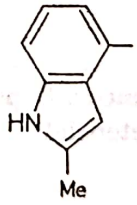
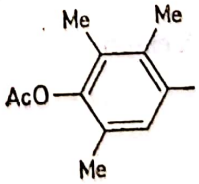
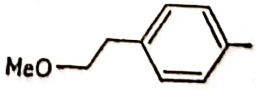
Blocatorii receptorilor β-adrenergici



D.C.I.	Denumire comercială	Ar	R
0	1	2	3
Acebutolol	Sectral, Neptal, Prent		i.Pr
Alprenolol	Aptine		i.Pr
Atenolol	Tenormine, Tonoprotekt		i.Pr
Befunolol	Glauconex, Bentos		i.Pr
Betaxolol	Betoptic, Kerlone Betoptima		i.Pr
Bisoprolol	Concor, Soprol Detensiel		i.Pr
Bunitrolol	Stresson		t.Bu
Bupranolol	Betadrenol, Ophtorenin		t.Bu

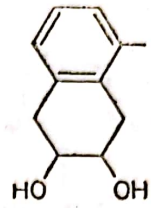
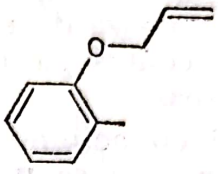
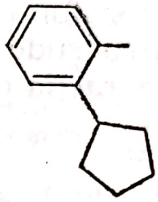
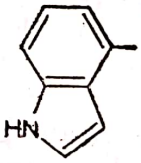
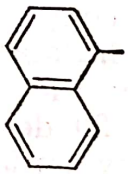
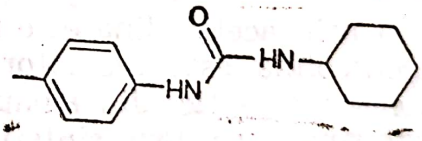
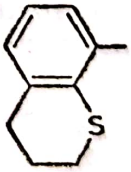
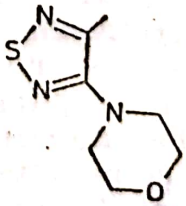
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2.3. (continuare)

0	1	2	3
Carteolol	Arteoptic, Endak, Mikelan Carteol, Carbonolol		t.Bu
Carazolol	Conducton		i.Pr
Celiprolol	Selectol, Corliprol		t.Bu
Esmolol	Brevibloc		i.Pr
Levobunolol	Vistagan		t.Bu
Mepindolol	Corindolan		i.Pr
Metipranolol	Betanol, Disorat, Betamann		i.Pr
Metoprolol	Betaloc, Beloc, Lopresor		i.Pr

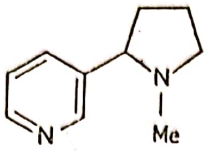
Scanned with OKEN Scanner

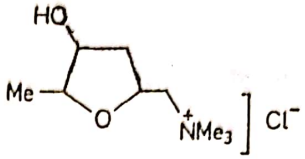
TABELUL 2.3. (continuare)

0	1	2	3
Nadolol	Corgard, Solgol		t.Bu
Oxprenolol	Trasicor, Trasitensine+		i.Pr
Penbutolol	Betapressine		t.Bu
Pindolol	Durapindol, Pinbetol, Visken, Pentobloc		i.Pr
Propranolol	Docitan, Betaryl, Efectolol		i.Pr
Talinolol	Cordanum		t.Bu
Tertatolol	Prenalex, Artex		t.Bu
Timolol	Timoptol, Timorom*, Timoptic		t.Bu

Scanned with OKEN Scanner

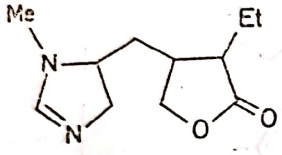
suprarenală, amine ce stimulează centrii vitali. În doze mai mari sau la repetarea dozelor se blochează structurile excitate în această primă fază; are loc paralizia centrului respirator și a musculaturii striate.

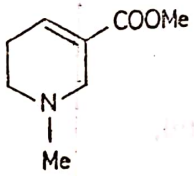


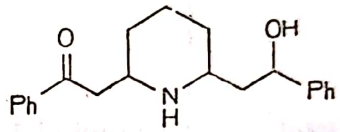


Muscarina este responsabilă de unele intoxicații cu ciuperci. Este un toxic extras din ciuperca Amanita muscaria, nu are valoare terapeutică și se întrebuințează doar la experimentele pe animale. Produce vasodilatare, mioză, contracția mușchilor netezi ca și acetilcolina a cărei structură o sugerează.

Alți alcaloizi cu acțiune colinergică sunt **Pilocarpina*** *(Pilogel),* un bronhoconstrictor care se utilizează în intoxicațiile cu atropină și care produce scăderea tensiunii intraoculare în glaucom cu efect 24 ore. Alt efect este stimularea sudorației. Are structură imidazolin-furil-metanică și se obține prin extracția din unele specii de Pilocarpus.







Arecolina se extrage din nucile palmierului Areca catechu, este un antihelmintic popular care exagerează peristaltismul (masticator) și este tenifug. Lobelina conține un nucleu N-metilpiperidinic central, se extrage din Lobelia inflata și se aplică în insuficiența respiratorie provocată de barbiturice sau opiacee. Cu efecte similare, dar acțiune mult mai energică (10—20 de ori) sunt **Citizina** și **Sparteina** utilizate drept stimulator respectiv antiaritmic, dar cu prudență din cauza toxicității lor avansate.

Medierea prin acetilcolină este mult mai generală decât prin noradrenalină. Acetilcolina este mediatorul chimic la sinapsele din SNC, din sistemul nervos somatic, din sinapsele ganglionare ale SNV și postganglionare parasimpatice. Este sintetizată în terminațiile nervoase prin acetilarea colinei cu o coenzimă acetilată în prezența catalitică a colinacetilazei. Se stochează în veziculele colinergice de pe suprafața presinaptică.

$$CoA—S—Ac + HOC_2H_4\overset{+}{N}Me_3 \xrightarrow{\text{CA-aza}} CoA—SH + AcOC_2H_4\overset{+}{N}Me_3$$

Acționează într-o manieră similară noradrenalinei. Semnalul electric al influxului nervos permite pătrunderea Ca^{2+} în vezicură, membrana se depolarizează și acetilcolina (AC) este vărsată în spațiul sinaptic și de aici reacționează cu receptorul colinergic. Prin această reacție este realizată depolarizarea membranei postsimpatice, care devine permeabilă la Na^+ și Ca^{2+}. Pe alte structuri (de exemplu, cord) are loc, din contra, o hiperpolarizare ce permite trecerea ionilor K^+ și Cl^-. În ambele cazuri diferența de potențial dintre interiorul și exteriorul membranei crește mult (potențial de acțiune). Astfel, apare impulsul electric când dife-

Scanned with OKEN Scanner

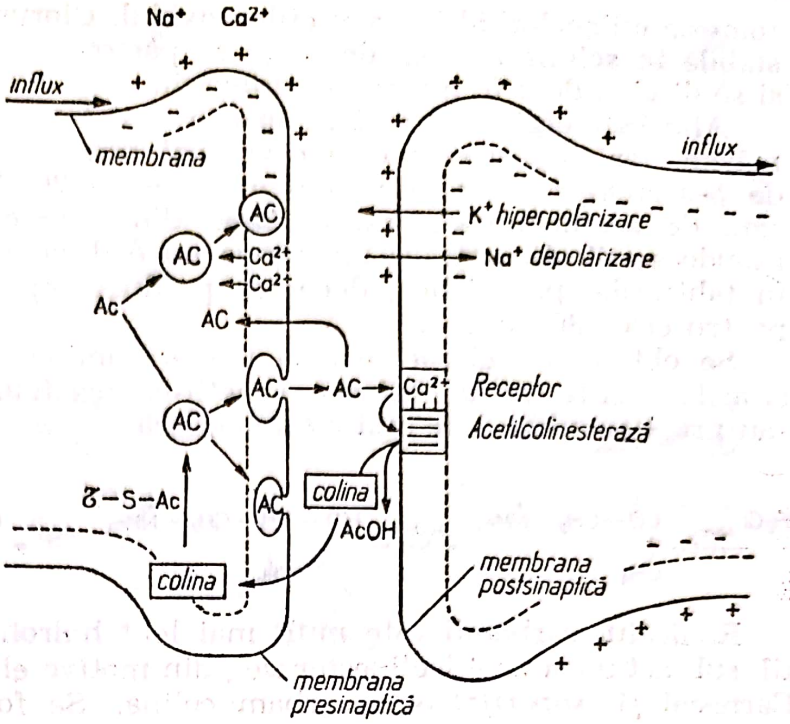


Fig. 4. Sinapsa colinergică.

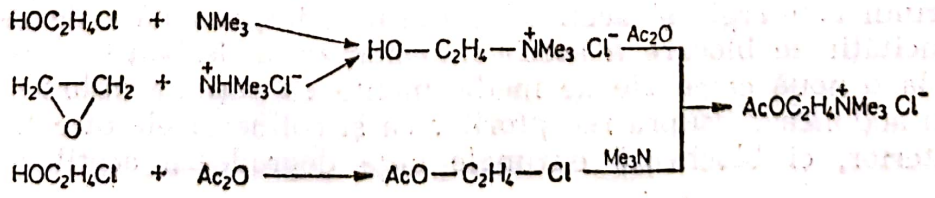
rența de potențial crește de 300 000 ori. Acest fapt este posibil doar prin acțiunea aproape simultană a unui număr imens de molecule de acetilcolină (se varsă aproape 2 000 vezicule introducând în spațiul sinaptic circa 5 000 000 molecule/m/s). Acetilcolina de pe receptor este rapid hidrolizată de acetilcolinesterază, care se află în receptor sau foarte aproape de acesta. Colina nu este reținută de suprafața postsinaptică, difuzează și este recaptată de membrana presinaptică.

$$Ac{-}O{-}C_2H_4{-}\overset{+}{N}Me_3 + HOH \xrightarrow{\text{AC-ază}} Ac{-}OH + HO{-}C_2H_4{-}\overset{+}{N}Me_3$$

2.3.1. ESTERII COLINEI

Acetilcolina* este clorura de β-acetoxietil-trimetilamoniu și se întrebuințează rar ca medicament, deoarece are o acțiune de foarte scurtă durată. Este mediatorul natural, deci este foarte ușor tolerată de organism. Are acțiune promptă și energică: scade tensiunea arterială, dilată vasele periferice, intensifică secrețiile salivare, produce mioză și contractă mușchii striați. În doze prea mari produce blocarea receptorilor nicotinici ai sinapselor colinergice („autoblocaj" prin depolarizarea prelungită a membranei), dar nu blochează și receptorii muscarinici.

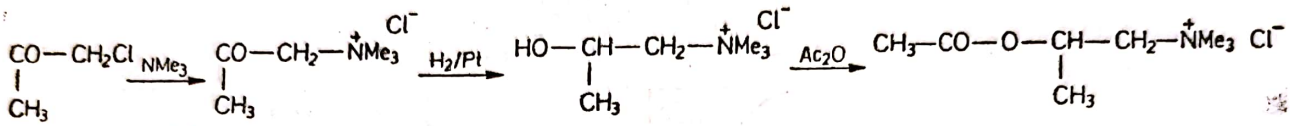
Se obține prin acetilarea cu anhidridă acetică a colinei sau cuaternizarea cu clorură de acetoxi-etil a trimetil-aminei. Ca materii prime se



folosesc etilenclorhidrina sau etilen-oxidul. Clorura sau bromura nu sunt stabile în soluție apoasă, de aceea se păstrează ca sare anhidră înfiolată și se dizolvă doar în momentul utilizării.

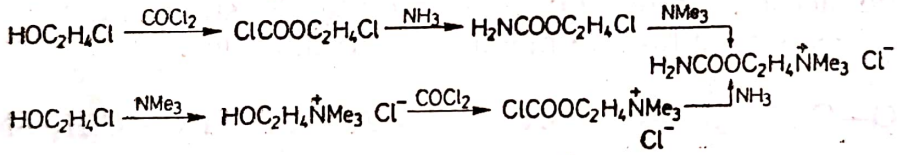
Alte colinergice de sinteză utilizate în terapie au durata de acțiune mărită, iar intensitatea este ceva mai redusă. **Metacolina** este clorura de β-acetoxipropil-trimetil-amoniu. Este de 20 de ori mai lent hidrolizată de acetilcolinesterază, probabil din motive sterice, și se pare că pseudo-acetilcolinesteraza din sânge nu o dezactivează. Se administrează în tahicardie paroxistică, deoarece produce hipotensiune și vasodilatare pentru circa 30 minute.

Se obține din cloracetonă și trimetil-amină, apoi reducere catalitică și acilare. Alte căi de obținere a metil-colinei folosesc propilenclorhidrina sau propilenoxidul într-o sinteză similară:

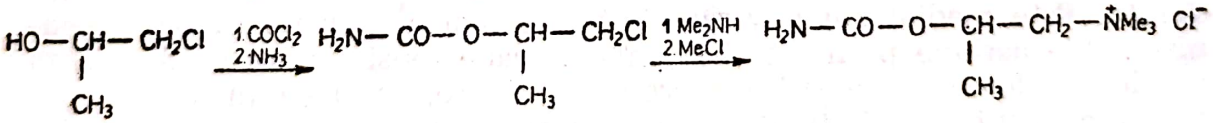


Radicalul carbamil este mult mai lent hidrolizat decât radicalul acetil, sub acțiunea acetilcolinesterazei, din motive electronice.

Carbacol *(Vasoperif*)* este carbamilcolina. Se folosea în glaucom pentru scăderea și menținerea la nivel scăzut a presiunii intraoculare, scăderea tensiunii arteriale prin vasodilatare periferică, în migrene, în stimularea secreției salivare și sudoripare. Are acțiune mai slabă, dar mai îndelungată decât acetilcolina. Gruparea carbamil se introduce prin intermediul cloroformiatului la fosgenarea clorhidrinei și amidare:



Prin îmbinarea celor două posibilități de mărire a duratei de acțiune se obține **Betanecolul,** cu acțiune asupra mușchilor netezi, ce intensifică mai ales peristaltismul intestinal. Are durată sporită. Este carbamatul metil-colinei, are toxicitate mică și se obține din propilenclorhidrină (clor-acetonă):



2.3.2. ANTICOLINESTERAZICE

Cercetările legate de mecanismul de acțiune al acetilcolinei, structura receptorului colinergic și acetilcolinesterazei, impulsionate de descoperirea capacității de blocare a acetilcolinesterazei a derivaților fosforici au condus la o nouă categorie de medicamente cu acțiune indirect colinergică. Nu acționează asupra receptorilor ca și colinergicele directe prezentate anterior, ci blochează enzimele care degradează acetilcolina prin

Scanned with OKEN Scanner

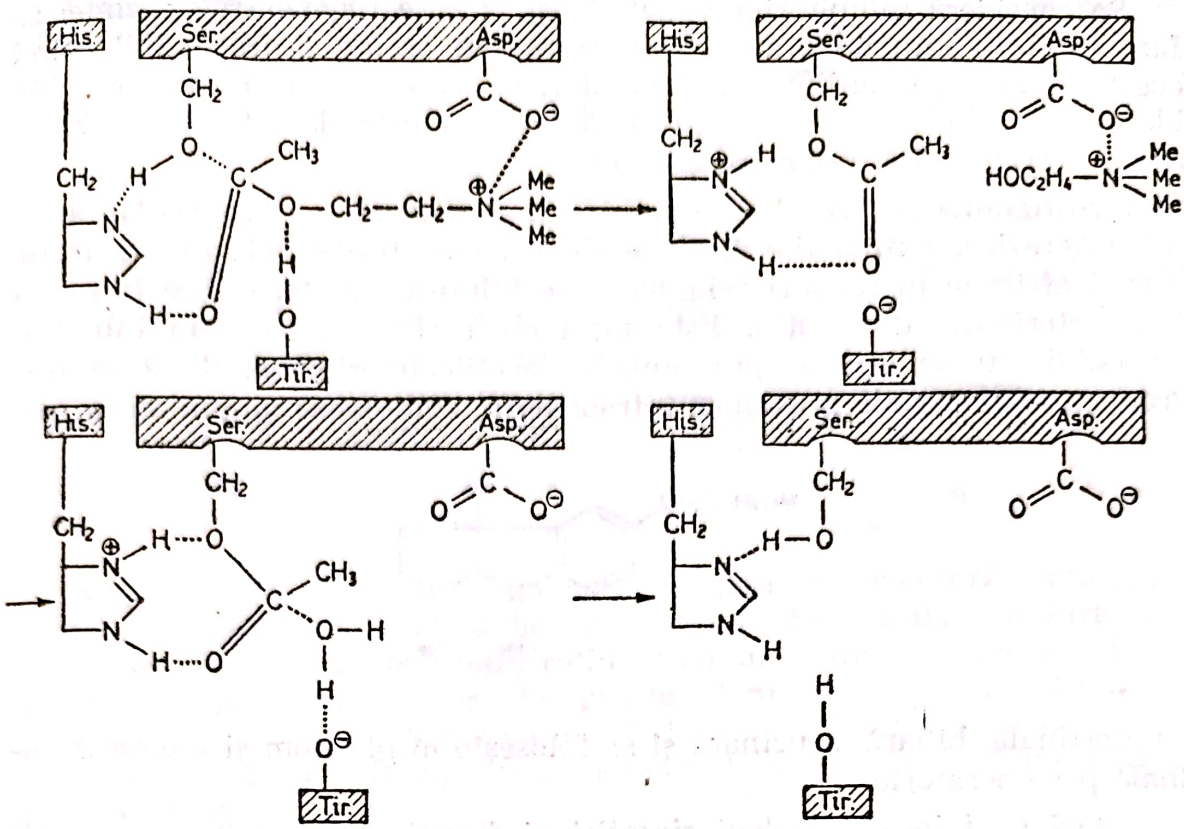


Fig. 5. Hidroliza acetilcolinei.

desacilare: acetilcolinesteraza de pe suprafața postsinaptică și pseudo-acetilcolinesteraza din serul sanguin. Aceste medicamente s-au numit anticolinesterazice sau inhibitori de colinesterază. Sunt alcaloizi naturali (fizostigmina), compuși de sinteză cu structură de săruri de amoniu și organo-fosforici.

Ceea ce se cunoaște până în prezent despre structura acetilcolinesterazei este existența a două lanțuri polipeptidice între care acetilcolina sau produsele cu structură similară sunt fixate și scindate, după care enzima își reia structura inițială prin acțiunea apei și eliminarea colinei și AcOH (fig. 5)

Se disting 2 centri activi: unul care fixează gruparea amoniu a acetilcolinei prin legătură ionică la un ion carboxilat și un altul ce leagă gruparea esterică prin două legături de hidrogen. Viteza de scindare a legăturii esterice este mare și determinantă de proces devine cea de regenerare a structurii inițiale, de hidroliză a enzimei acilate. Viteza de desacilare a enzimei este determinată de natura grupei acil și scade în seria:

$$CH_3CO \gg H_2NCO- > Me_2NCO- \gg -PO(OR)_2$$

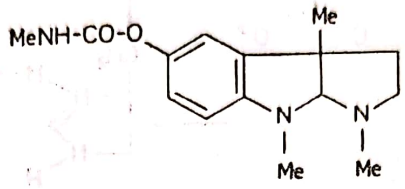
Este clară importanța deosebită a polarizării carbonilului, respectiv a pozitivării atomului central al grupei C=O sau P→O. Cu cât polarizarea este mai slabă cu atât posibilitatea de atac a oxigenului apei este mai redusă și viteza de regenerare a enzimei este mai mică. Schematic procesul se poate scrie:

$$\text{E}-OH + AcOC_2H_4\overset{+}{N}Me_3 \rightleftharpoons \text{E}-OAc + HOC_2H_4\overset{+}{N}Me_3$$

$$\text{E}-OAc + HOH \rightleftharpoons \text{E}-OH + AcOH$$

Se consideră inhibitori reversibili cei la care regenerarea enzimei se face într-un timp de ordinul minutelor sau orelor și ireversibili când acest timp este de ordinul săptămânilor, perioadă în care enzima rămâne blocată. Prin blocarea ei acetilcolina nu mai este desactivată și acționează nestingherită asupra receptorilor.

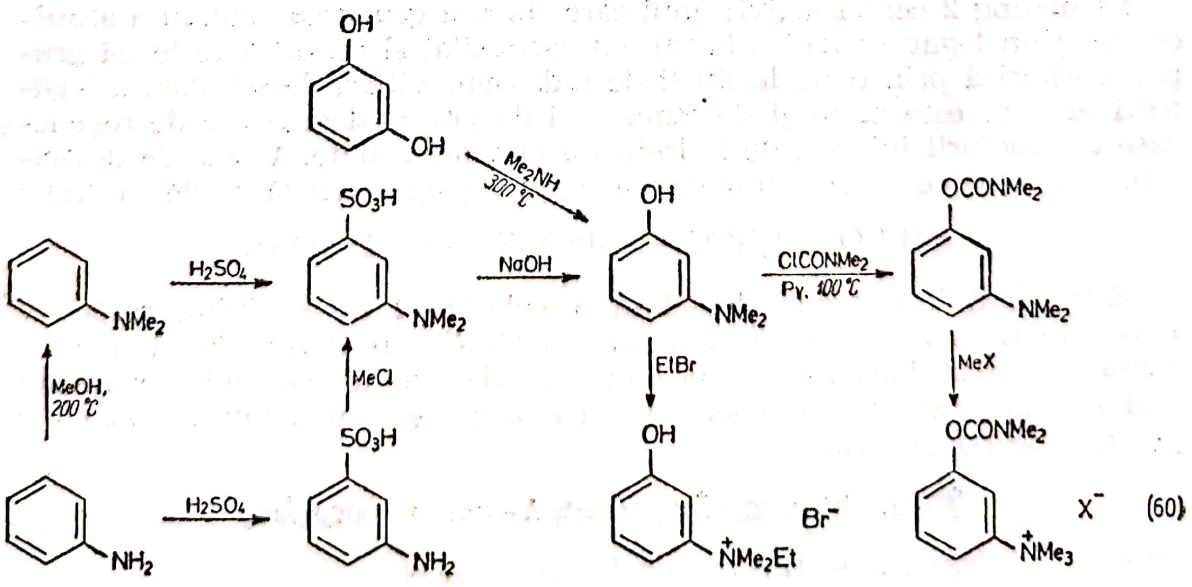
Fizostigmina *(Ezerina)* este un alcaloid natural cu proprietăți anticolinesterazice, extras din boabele de calabar, boabe folosite de unele triburi africane în scopuri religioase. Se folosește ca peristaltic în medicina veterinară, dar puțin. Este un metil-carbamat, deci un inhibitor reversibil, cu acțiune asupra ambelor acetilcolinesteraze, de 2—4 ore. Produce mioză, scade presiunea intraoculară, stimulează musculatura gas-



trointestinală, biliară și urinară și se folosește în glaucom și atonie intestinală postoperatorie.

Astăzi se folosesc analogi sintetici ai fizostigminei, cei mai aplicați fiind Neostigmina și Piridostigmina. **Neostigmina** (60, *Miostin**) este bromura sau metisulfatul de N(*m*-dimetilcarbamiloxi-fenil)-trimetilamoniu. Se administrează parenteral sau la nevoie per os (când sunt necesare doze de 15—60 ori mai mari din cauza metabolizării în ficat), în atonii intestinale sau vezicale, în glaucom sau în potențarea analgeziei morfinice. Are acțiune asupra musculaturii striate.

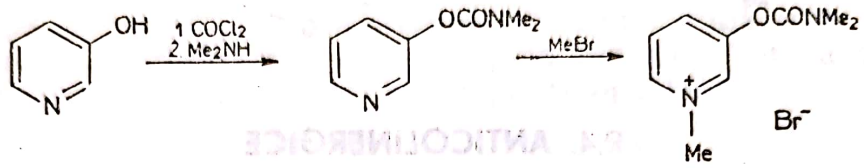
Sinteza sa implică o etapă de obținere a grupei dimetilcarbamat și una de cuaternizare a azotului. Materia primă, *m*-dimetilamino-fenolul se obține prin diverse metode industriale:



(60)

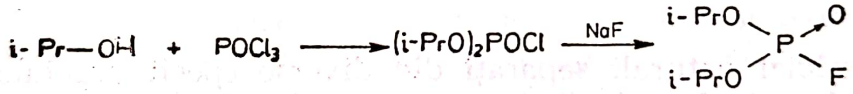
Cuaternizarea azotului cu halogenură de etil conduce la halogenură de **Edrofoniu.** Aceasta acţionează rapid şi eficient asupra joncţiunii neuromusculare provocând în doze mici contracţie fasciculară a musculaturii striate, utilă în decurarizare. În doze mari însă produce paralizia acestei musculaturi şi a centrului respirator. Are durată de acţiune de aproximativ 10 minute, deci revenirea este rapidă.

Piridostigmina este analogul piridinic al Neostigminei. In vivo este de 50 de ori mai slabă ca Neostigmina drept anticurarizant al musculaturii striate. Acţionează mai lent, dar de durată şi se aplică în miastenie. Este bromura de N-metil-(β-dimetilcarbamiloxi-)-piridiniu şi se obţine prin aceleaşi etape ca Neostigmina:

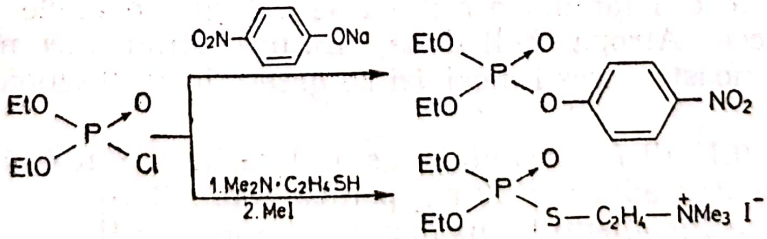


Alte produse comerciale din această clasă au structură, aplicaţii şi obţinere similare celor două produse prezentate. Similari ai Piridostigminei sunt bromura de **Benzpiridiniu** (cu un radical N-benzilic la nucleul piridinic), bromura de **Distigmină** (2 molecule de Piridostigmină unite printr-o punte hexametilenică la nivelul grupelor carbamat) şi bromura de **Demecariu** (o catenă decametilenică între două molecule de Neostigmină).

Blocatorii ireversibili sunt esteri organofosforici. De exemplu, **Fluostigmina** este fluor-esterul diizopropil-fosforic. Prin scindarea halogenului reactiv fosforilează pentru multă vreme acetilcolinesteraza (în tratarea glaucomului mioza produsă de acest preparat durează o lună). Este foarte toxic şi se poate folosi drept gaz de luptă. Se prepară prin reacţia oxiclorurii de fosfor cu izopropanol în dicloretan în prezenţa fluorurii de sodiu, cu randament de circa 72%.

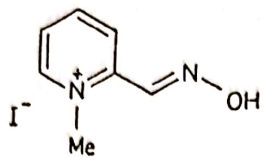


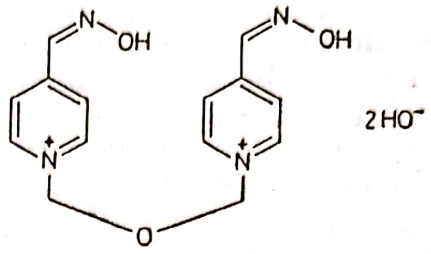
Este un insecticid foarte activ, asupra insectelor acţionând prin acelaşi mecanism. Alţi esteri fosforici şi tiofosforici cu aplicaţii ca medicamente în glaucom sunt Paraoxonul şi Ecotiopatul care se obţin pe cale similară:



Aplicarea largă în agricultură a organofosforicelor a făcut necesară găsirea unor produse antidot energice în cazul intoxicării accidentale la manipularea necorespunzătoare a acestor esteri fosforici. Acetilcolinesteraza blocată prin fosforilare se poate reactiva cu nucleofili foarte puternici, ca hidroxilamina şi derivaţii săi:

Se utilizează **Pralidoxima** și **Toxogonina** prin administrare i.v. la intoxicații cu organofosforici; aceste produse fac parte din trusele de prim ajutor a celor ce lucrează uzual cu esteri organofosforici și tiofosforici. Sunt oximele aldehidelor 2- respectiv 4-piridinice cuaternizate cu MeI sau diclor-dimetil-eter.





2.4. ANTICOLINERGICE

Medicamentele cu acțiune parasimpatolitică se numesc anticolinergice sau spasmolitice. Acționează asupra receptorilor colinergici de tip muscarinic din SNC, din ganglionii vegetativi și de la organele efectoare. Concură cu acetilcolina eliberată de terminațiile nervoase la ocuparea acestor receptori. Prin aceasta oprim contracțiile mușchilor netezi ai diverselor organe (intestin, vezică, bronhii, artere), în spasmele produse de acțiunea acetilcolinei, spasme producătoare de dureri. Prin acțiune antagonistă acetilcolinei, anticolinergicele au activitate antisecretorie asupra glandelor, de relaxare a mușchilor netezi intestinali, ai vaselor, de producere a midriazei etc.

2.4.1. DERIVAȚI TROPINICI ȘI IZOCHINOLINICI

Sunt alcaloizi naturali separați din diverse specii vegetale, derivații lor de semisinteză și analogii de sinteză totală. Unele produse acționează în sinapsele SNV și sunt numite neurotrope (de exemplu, atropina), altele acționează direct asupra receptorilor de pe fibrele musculare și poartă denumirea de musculotrope (de exemplu, papaverina).

Neurotropele din familia atropinei se extrag din unele plante ale familiei Solanacee: Atropa belladona, Datura stramonicum, Hiosciamus niger. În țara noastră acești alcaloizi se găsesc în mătrăgună, laur porcesc și măselariță.

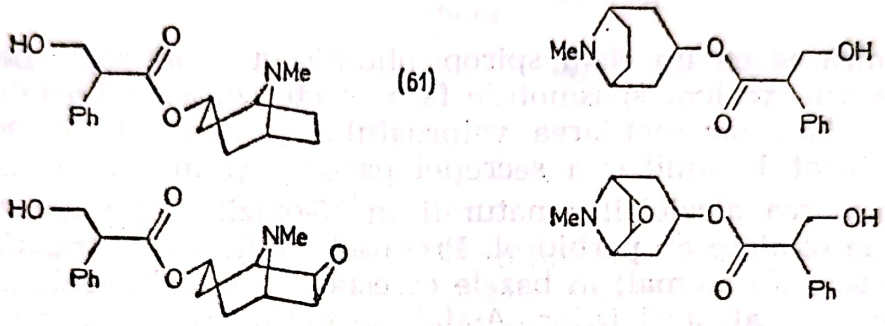
Atropina* (61, dl-*Hiosciamină*) este deosebit de toxică: doza letală este 100 mg pentru adulți și 10 mg pentru copii. Există ierbivore (iepure, capră) ce au echipamentul enzimatic necesar inactivării acesteia prin hidroliză. Asupra organismului uman are efect de reducere a secreției salivare, de abolire a colicilor intestinali, biliari, renali, de producere a unei midriaze prelungite la câteva zile, necesară studierii fundului de ochi. Se comercializează alcaloidul pur sub formă de sulfat sau extractele de plante mai mult sau mai puțin prelucrate. Un extract total al rădăcinilor de Atropa belladona *(Foladon*)* este indicat ca antispastic în colicii interni, în astm, rău de mare, altitudine și mișcare. Se asociază cu un sedativ SNC ca fenobarbital *(Fobenal*)* în scop antispastic, anti-

Scanned with OKEN Scanner

emetic și împotriva răului de mișcare și altitudine, cu sedative și cu adrenolitice ca ergotamina sau extractul total de ergot (*Bergofen** respectiv *Bergonal** și *Distonocalm**), când are acțiune sedativă asupra SNC și SNV, iar în asociație cu papaverina, fenobarbitalul și aminofenazona *(Lizadon*)* are efecte spasmolitice și analgezice.

Scopolamina (l-*Hioscină*) este un alcaloid ce însoțește adesea atropina în plante, cu efect și structură asemănătoare acesteia, dar caracterizat prin efect net deprimant al SNC. Se comercializează *bromhidratul de scopolamină** și produse ce mai conțin sedative barbiturice *(Lauronil*)* pentru deprimarea SNC și SNV în agitații, convulsii, prenarcoză, parkinsonism, de asemenea în colici abdominali.

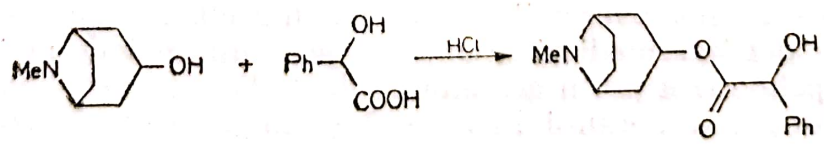
Din punct de vedere chimic atropina și scopolamina sunt tropat de tropină racemic, respectiv tropat de scopină levogir. Tropina și scopina sunt alcooli biciclici diferențiați printr-o punte epoxidică:



Prin scindarea atropinei în cei doi enantiomeri s-a putut constata că (—)atropina (l-Hiosciamina) este de două ori mai activă decât racemicul, ceea ce face să fie folosită în tot mai multe specialități farmaceutice.

Pentru extracție se tratează planta uscată (de exemplu, rădăcini de mătrăgună) cu soluție apoasă de Na_2CO_3, pentru scoaterea alcaloizilor din sărurile lor. Droga se separă, se usucă și se extrage cu solvent organic nepolar (de exemplu, benzen). Se evaporă benzenul și extractul total brut se reia cu apă acidulată cu AcOH, se execută defecarea cu acetat de plumb, decerarea cu parafină și se precipită atropina brută în mediu alcalin. Se transformă în sulfat și se purifică prin recristalizare. Din soluțiile mumă se extrage cu eter (—)scopolamina, care în mediu alcalin racemizează și se transformă în bromhidratul comercial. Din plante cu conținut mai mare de scopolamină (Datura innoxia) extracția se face direct cu soluție sulfurică diluată la 30°C și *p*H=3. Se concentrează pe ioniți cu eluție selectivă și se transformă în sărurile comerciale.

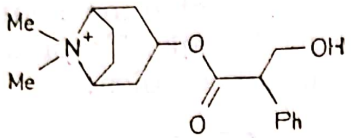
O prelucrare superioară a acestor produse naturale o constituie obținerea unor tropeine de semisinteză cu proprietăți diferențiate de ale compușilor naturali: toxicitate mai redusă și activitate superioară. **Homatropina** se obține prin esterificarea tropinei cu acidul mandelic, este mai puțin toxică și mai puțin activă decât atropina (midriaza durează

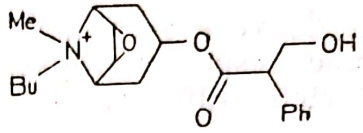


doar 24 ore). Tropina se obține la extracția acidă a materialului vegetal când esterii hidrolizează și în soluție apoasă acidă trec sărurile de tro-

pină. **Tropin-benzilatul** rezultă la esterificarea cu acid benzilic și **Benzatropina** *(Cogentinol)* la eterificarea cu benzhidrol.

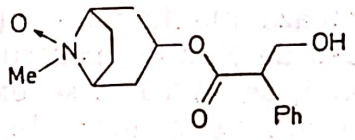
Prin cuaternizarea azotului rezultă o altă serie de produse de semisinteză cu efecte mai puternice decât a celor naturale, acțiuni centrale aproape nule și cu unele proprietăți de blocatori ganglionari și neuromusculari. Se obțin relativ simplu prin tratarea cu bromură de alchil a tropeinelor respective. Se comercializează bromurile de **metil-atropină, izopropil-atropină** *(Ipratropium, Atrovent)*, **metil-scopolamină** *(Metscopolamin, Holopon)*, **etil-scopolamină** *(Oxitropium, Ventilat)*, **butil-scopolamină** *(Scobutil*, Buscopan)* și **methomatropină:**





Cuaternizarea cu un ciclu spiropirolidinic a nor-tropin-benzilatului conduce la un excelent spasmolitic fără efecte centrale **Trospium** *(Spasmex, Spasmolyt)*, iar metilarea valproatului de tropină dă **Octatropina** *(Valpin)* utilizat la inhibarea secreției gastrice și motilității intestinale.

Transformarea alcaloizilor naturali în N-oxizii mai puțin toxici are loc la simpla oxidare cu perhidrol. Produsele obținute se transformă lent in vivo (în sângele animal) în bazele corespunzătoare cu prelungirea timpului de acțiune al alcaloizilor. Astfel, se obține N-oxidul scopolaminei *(Genoscopolamina, Vagantyl)* și atropinei *(Genatropina)*. Se folosesc rar deoarece timpul de acțiune al alcaloizilor naturali este și așa destul de mare.

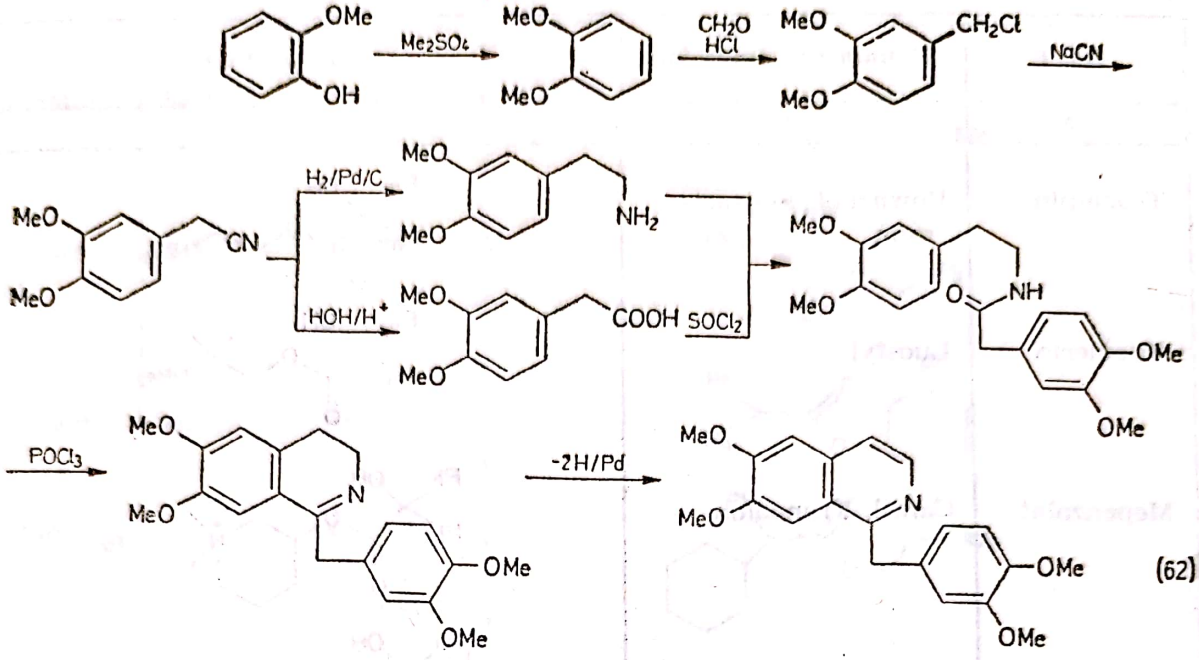


Papaverina* (62), are acțiune musculotropă. Este mult mai puțin activă decât atropina. Are proprietăți de vasodilatator coronarian și cerebral, este utilă în abolirea colicilor renali, biliari, anghină pectorală, spasm cerebral, hipertensiune și infarct miocardic. Se găsește în opiu alături de alți alcaloizi în proporție de circa 0,8%, mult prea puțin pentru a se generaliza obținerea extractivă. Deși randamentele nu sunt prea mari, după 1950 s-a industrializat sinteza papaverinei, metodă prin care se obține peste 95% din necesarul mondial.

Este *6,7*-dimetoxi-*1*(*3′,4′*-dimetoxi-benzil)izochinolină. Cea mai economică metodă de sinteză este de obținere a acidului veratric și homoveratril-aminei, condensare și ciclizare. Materia primă accesibilă este guaiacolul de sinteză. Aceasta se eterifică cu dimetilsulfat la veratrol, se clormetilează și cianurează pe cale obișnuită. Reducerea catalitică a nitrilului conduce la homoveratril-amină, iar hidroliza acidă la acidul veratric. Acești doi intermediari se obțin și prin alte metode mai sofisticate, din materii prime mai puțin accesibile (aldehidă veratrică, acetoveratronă etc.). Transformarea acidului în clorură și condensarea în solvent organic în prezența unor acceptori de hidracid conduc la amidă, care ciclizează deshidratant în prezența $POCl_3$ și se dehidrogenează catalitic. Mai simplu, se condensează în xilen, la reflux, acidul și amina cu distilarea

Scanned with OKEN Scanner

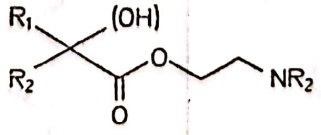
azeotropică a apei, timp de 4 ore, când rezultă papaverina cu randament de 93%.



Într-o manieră similară se obține un produs 6,7,3′,4′-tetraetoxilat (**Etaverina,** *Gentil, Isovex*) a cărei activitate superioară și toxicitate inferioară față de papaverină au impus utilizarea clinică. Cu acidul galic și homoveratrilamina se obține 6,7-dimetoxi-1(3′,4′,5′-trietoxi-fenil)izochinolina (**Octaverina,** *Gastrolen*), iar derivatul 3-metil-papaverinic se utilizează sub denumirea de **Dioxilină.** Etaverina și Dioxilina se folosesc mai ales drept curarizanți datorită maniabilității superioare.

2.4.2. SPASMOLITICE DE SINTEZĂ

Utilizarea largă a spasmoliticelor în afecțiuni din cele mai diverse a condus la căutarea unor structuri mai ușor accesibile industrial și de toxicitate inferioară produselor naturale. Spasmoliticele sintetice aplicate în prezent au structuri de la analog-papaverinice la esteri diaril-acetici, benzilici, glicolici disubstituiți și alte structuri mai simple. Caracteristica structurală comună este grupa diaril-metanică sau aril-cicloalchil-metanică asociată cu una aminică cuaternizată sau cuaternizabilă. Structura generală este similară cu a benzilatului de tropil:

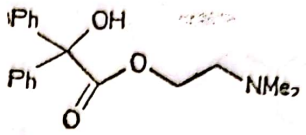
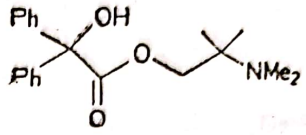
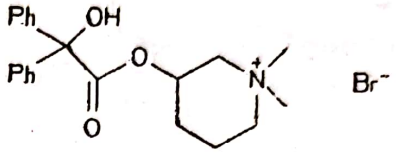
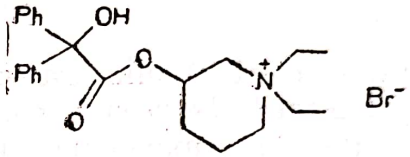
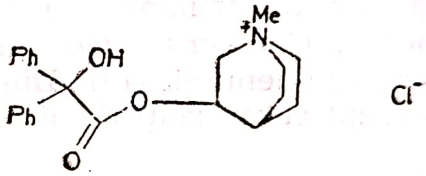
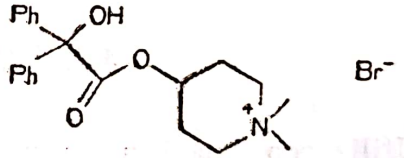
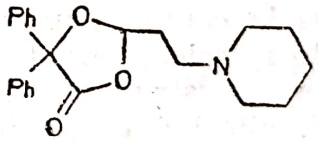
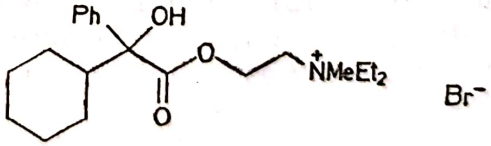
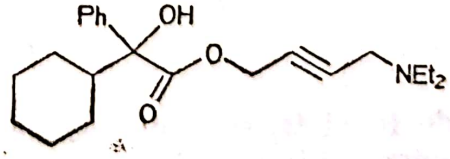
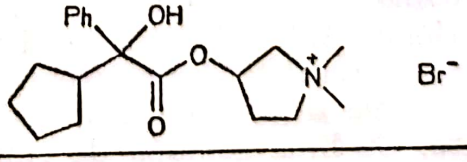


unde R_1 și R_2 sunt nuclee fenilice, ciclohexilice, 2-tienilice etc., iar NR_2 provine dintr-o amină secundară uzuală (dimetil-amină, dietil-amină, piperidină etc.). Adesea această grupare aminică se cuaternizează cu accentuarea proprietăților antispastice (tab. 2.4.).

Marea diversitate a structurilor exclude o metodă generală de obținere. Ca linie comună de sinteză rămâne însă utilizarea cetonelor prin

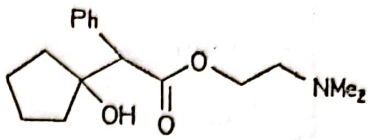
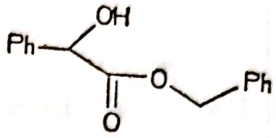
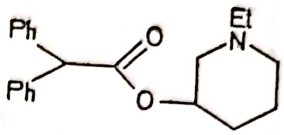
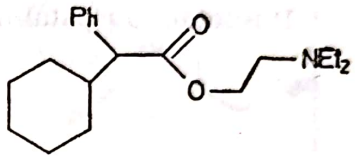
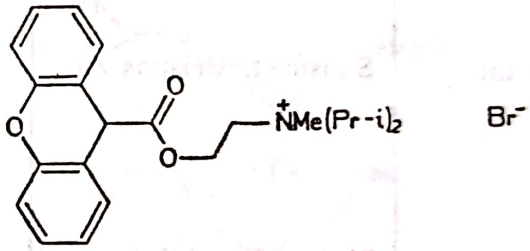
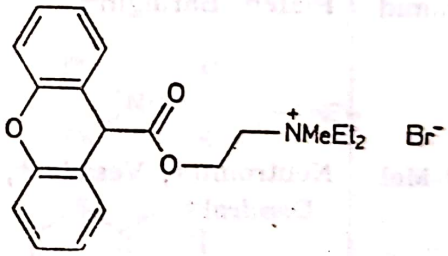
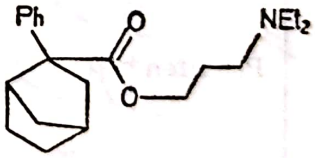
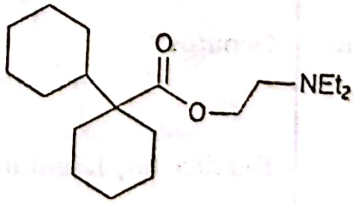
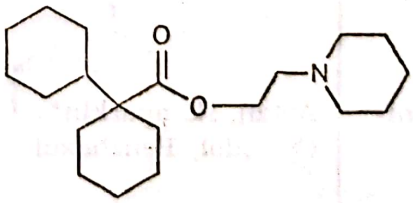
Scanned with OKEN Scanner

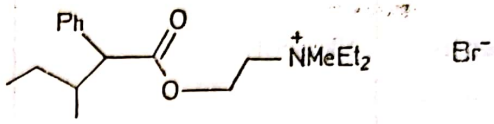
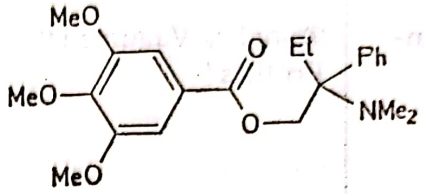
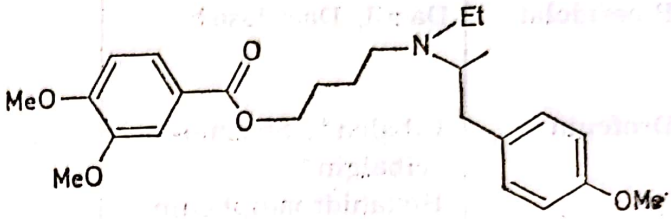
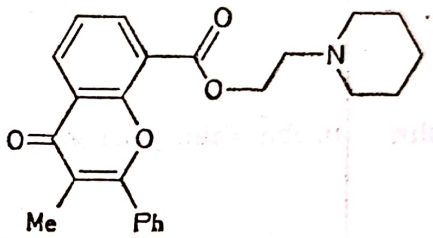
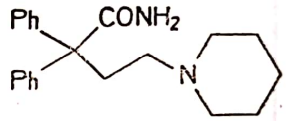
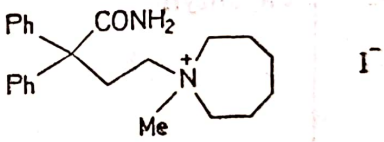
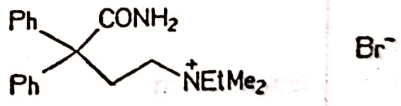
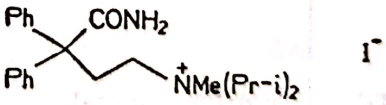
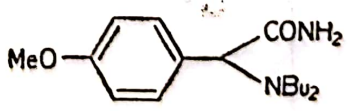
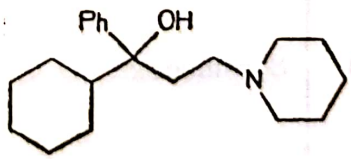
Spasmolitice de sinteză

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Tropalpin	Rowachol, Benzacinum	
Difemerin	Luostyl	
Mepenzolat	Cantil, Trancolon	
Pipenzolat	Piptal, Brontil	
Clidinium	Librax®, Quarzan	
Parapenzolat	Neupran, Vagopax Dorela, Spacine	
Pipoxolan	Rowapraxin	
Oxifenonium	Spasmophen, Antispasmin	
Oxibutinin	Dridase	
Glicopironium	Robinul, Glicopirolat	

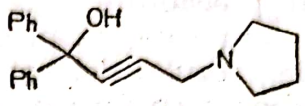
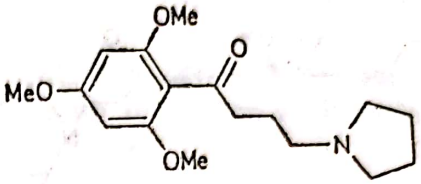
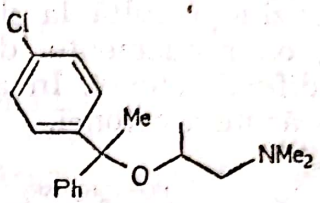
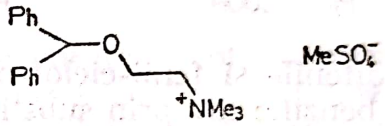
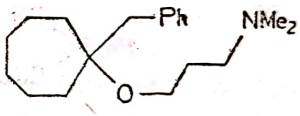
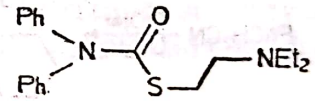
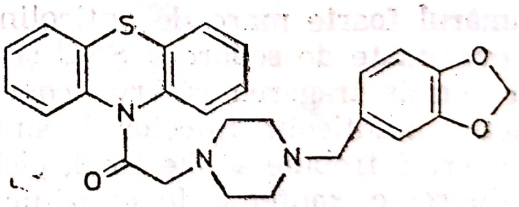
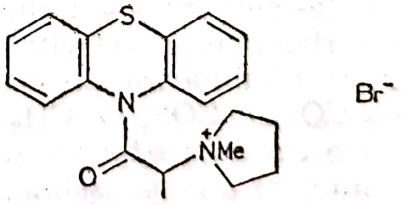
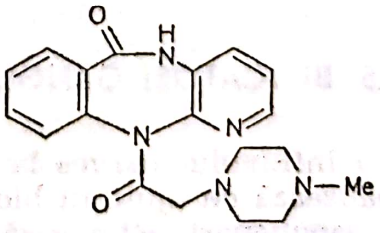
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2.4. (continuare)

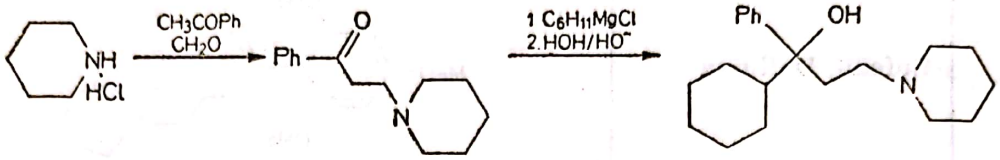
0	1	2
Ciclopento-lat	Skiacol	
Benzilman-delat	Tispol+, Vagomed+, Protitis+	
Piperidolat	Dactil, Dactilase+	
Drofenin	Cibalen+, Spasmo-cibalgin+ Hexahidroadiphenin	
Propantelin	Probanthin, Corrigast	
Metantelinium	Vagantyn	
Bornaprin	Sormodren	
Dicicloverin	Spasmo-rhoival, Bentyl	
Dihexiverin	Spasmodex	

0	1	2
Valetamat	Epidosin	
Trimebutin	Proctolog+, Debridat	
Mebeverin	Duspatal, Duspatalin	
Flavoxat	Spasuret, Urispas	
Fenpipramid	Piafen, Baralgin+	
Buzepid-Mel	Neutromil+, Vesadol+, Dendral+	
Ambutoniu	Praxiten+	
Izopropamid	Ornatos+	
Ambucetamid	Bersicaran, Dibutamid	
Trihexifenidil	Artan, Romparkin* Cyclodol, Benzhexol	

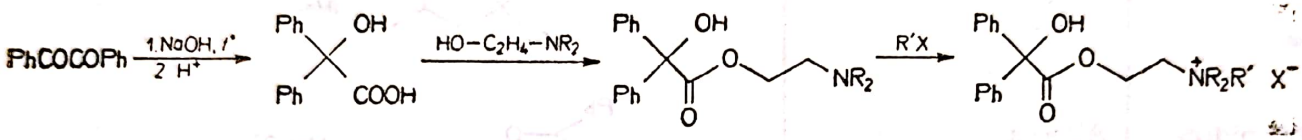
Scanned with OKEN Scanner

0	1	2
Butinolin	Spasmo-nervogastrol Jasicholin	
Buflomedil	Bufedil, Defluina	
Mecloxamin		
Mefenidra- mium	Allerga	
Bencyclan	Fludilat, Vasodarkey	
Fencarbamid	Gelosedin	
Fenoverine	Spasmopriv	
Propioma- zin	Diaspasmyl	
Pirenzepin	Gastrozepin, Durapirenz	

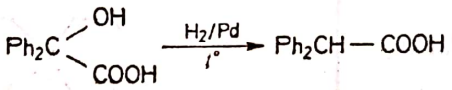
reacții de adiție de organomagnezieni sau acid cianhidric. În sinteza *Romparkin**, acetofenona cu formaldehida și clorhidratul de piperidină la 40—80°C, în topitură sau soluție alcoolică dau o bază Mannich. În soluție benzenică la 0°C, cu o soluție eterică de clorură de ciclohexil-magneziu, cu precauțiile necesare din cauza pericolului de ambalare a reacției exoterme (organomagnezienii și solventul eteric sunt deosebit de inflamabile), rezultă derivatul de adiție. Aceasta se descompune cu o soluție de carbonat cu formarea alcoolului terțiar și precipitarea $MgCO_3$:

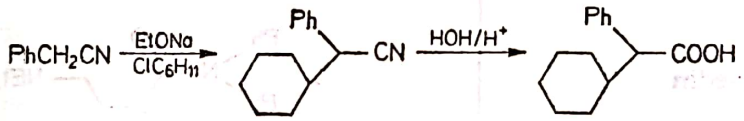


Acidul benzilic rezultă la degradarea cu alcalii concentrate la cald a benzilului, cu randamente de aproximativ 50%, sau prin hidroliza cianhidrinei difenil-cetonei. În acest caz conversiile sunt mici din cauza reactivității scăzute a cetonei.



Acizii difenil- și fenil-ciclohexil-acetici rezultă la reducerea energică a acidului benzilic sau prin substituirea cianurii de benzil.





Numărul foarte mare de anticolinergici cu acțiuni mai mult sau mai puțin exprimate de sedare a SNC și blocare ganglionară și neuromusculară a permis tragerea câtorva concluzii privitor la relațiile structură-proprietăți a anticolinergicelor de sinteză: — radicalii R_1 și R_2 din structura generală trebuie să fie fenil, cicloalchil sau un sistem compact condesat fluorenic, xantenic, fenotiazinic; — radicalii R sunt Me, Et, penta-, hexa- și hepta-metilen; — radicalii R de volum mare (mai mult de 3 atomi de carbon) reduc activitatea; — cuaternizarea mărește activitatea antispastică și diminuează pe cea centrală; — gruparea COO poate fi înlocuită cu CONH, COS, O, CH_2 sau se poate elimina, dar cu păstrarea distanței între azotul cuaternar și nucleul fenilic; — grupele esterice și hidroxilice nu sunt indispensabile.

2.5. BLOCATORI GANGLIONARI ȘI NEUROMUSCULARI

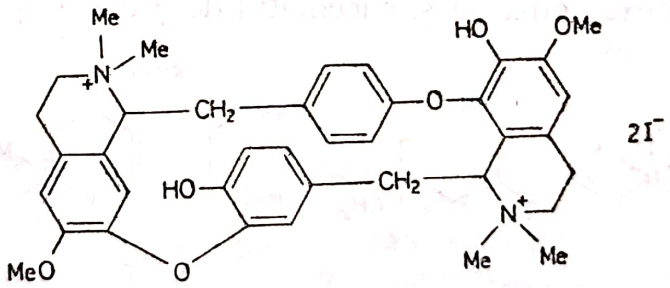
Blocarea influxului nervos la nivel ganglionar sau la nivelul efectorilor se realizează cu ajutorul blocatorilor ganglionari și neuromusculari. Blocatorii ganglionari acționează la nivelul sinapselor ganglionare ale

SNV, cu blocarea receptorilor colinergici de tip nicotinic, și împiedică acțiunea acetilcolinei (spasmoliticele doar receptorii muscarinici). Cei neuromusculari acționează asupra receptorilor nicotinici ai sinapselor neuromusculare. Principalul efect terapeutic al primei categorii de medicamente este cel antihipertensiv, iar al celor neuromusculare de relaxare și chiar paralizia musculaturii striate. În ambele cazuri se produce o blocare prin depolarizare prelungită a membranei celulei nervoase, care nu mai reacționează la excitarea cu acetilcolină, sau prin ocuparea competitivă a receptorilor nicotinici.

În categoria blocatorilor ganglionari intră nicotina, lobelina, sparteina și ganglioplegicele de sinteză cu structura de ion tetra-alchil-amoniu, iar în cea secundă curara și substanțele curarizante.

Nicotina în doze mai mici are un efect stimulant asupra SNV, iar în doze mari conduce la paralizarea sa prin blocarea receptorilor nicotinici din sinapsele ganglionare. Lobelina din tutunul indian stimulează centrul respirator și este utilă în refuncționalizarea acestuia după paralizia provocată de intoxicații medicamentoase, infecțioase sau electroșoc. Din păcate, stimulează și centrul vomei. Această proprietate a făcut să fie folosită în cura de dezintoxicare a fumătorilor (cu rezultate modeste, deorece recidiva este frecventă).

Blocatorul neuromuscular clasic este curara — otrava pentru săgeți folosită de indienii din bazinul Amazonului și Orinoco. Conține un amestec de alcaloizi a căror natură și proporții relative sunt decise de locul de colectare, modul de păstrare și prelucrare a curarei. Din seva întărită a lianei Strychnox lettalis s-a separat d-tubocuranina, iar din Chondondrendon tomentosum C-toxiferina. Clinic se folosește astăzi cel mai cunoscut dintre aceștia: d-**Tubocurarina.** Acțiunează doar la administrare i.v., ca relaxant muscular în chirurgie, electroșoc și convulsii tetanice. Prin supradozare blochează mușchii striați respiratori și duce la sfârșit



letal (antidot Neostigmin). Are structură bis-tetrahidro-izochinolinică cuaternizată, asemănătoare papaverinei. Izomerul levogir are o activitate de 10 ori mai mică, dovadă a stereospecificității receptorului nicotinic.

Pe baza modelelor naturale ale acetilcolinei și d-tubocurarinei s-au sintetizat numeroși blocatori ganglionari cu structură de ioni tetraachil-amoniu. Dintre cei mai simpli sunt bromurile de tetrametil- și butil-trimetil-amoniu, care s-au dovedit foarte activi curarizanți, și bromura de tetraetil-amoniu, un energic blocator ganglionar.

$Me_4\overset{+}{N}Br^-$ $BuNMe_3\overset{+}{N}Br^-$ $Et_4\overset{+}{N}Br^-$

Scanned with OKEN Scanner

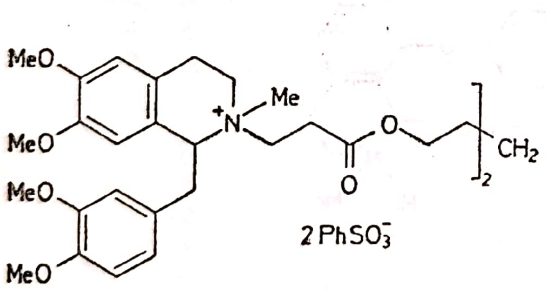
Timpul de acțiune foarte scurt și efectele secundare au determinat înlocuirea acestor primi compuși. Cercetările în acest domeniu au dus la derivații biscuaternizați de structură:

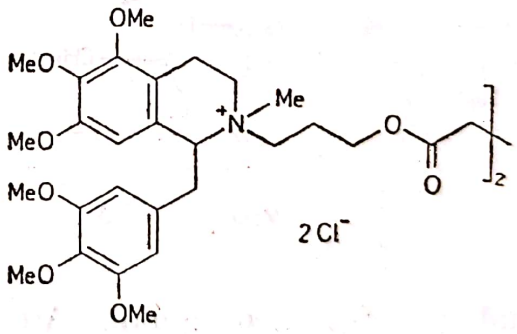
$$Me_3\overset{+}{N}—(CH_2)_n—\overset{+}{N}Me_3 \qquad 2X^-$$

cu proprietăți de blocatori ganglionari sau neuromusculari decise de lungimea catenei polimetilenice. Astfel, derivatul cu $n=6$ este un blocator ganglionar de peste 20 ori mai activ decât bromura de tetraetil-amoniu și o durată de 2—3 ori mai lungă, iar cel cu $n=10$ este un curarizant de câteva ori mai activ decât d-tubocurarina. Această familie de produse poartă denumirea de derivați „metoniu". S-au folosit practic sărurile de **Hexametoniu** ($n=6$), **Decametoniu** ($n=10$) și **Azametoniu** (catenă centrală C_2H_4-NMe-C_2H_4).

Pentru relaxare musculară se folosesc curarizantele naturale, de semisinteză și de sinteză. Pentru anestezia chirurgicală, în crizele tetanice, în miastenia gravis se folosește d-Tubocurarina. Prin metilarea cu MeI în soluție alcoolică la reflux se metilează cei doi OH fenolici și rezultă iodura de **Dimetil-tubocurarină** *(Metubin, Metocurin)*. Din toxiferină prin înlocuirea grupelor metil cu alil rezultă dialil-bis-nor toxiferina (clorura de **Alcuroniu,** *Alloferin, Toxiferin Roche*).

Punctul de plecare a fost structura d-tubocurarinei în care distanța între cei doi atomi de azot este de 14Å. Aceasta corespunde unei catene de 9—12 grupe metilenice. S-au sintetizat compuși mai simpli care să conțină nucleele tetrahidro-izochinolinice unite printr-o punte de lungime corespunzătoare. Derivații cu catenă decametilenică s-au dovedit prea hidrofobi, greu de metabolizat și eliminat. Se folosesc astăzi derivați cu punte diesterică. Benzensulfonatul de **Atracurium** *(Tracrium)* rezultă la cuaternizarea structurii laudanozinice a tetrahidropapaverinei cu esterul *3*-benzensulfonil-oxi-propionic al *1,5*-pentametilenglicolului. Cu un derivat similar hexametoxilat și succinatul de γ-clorpropil rezultă clorura



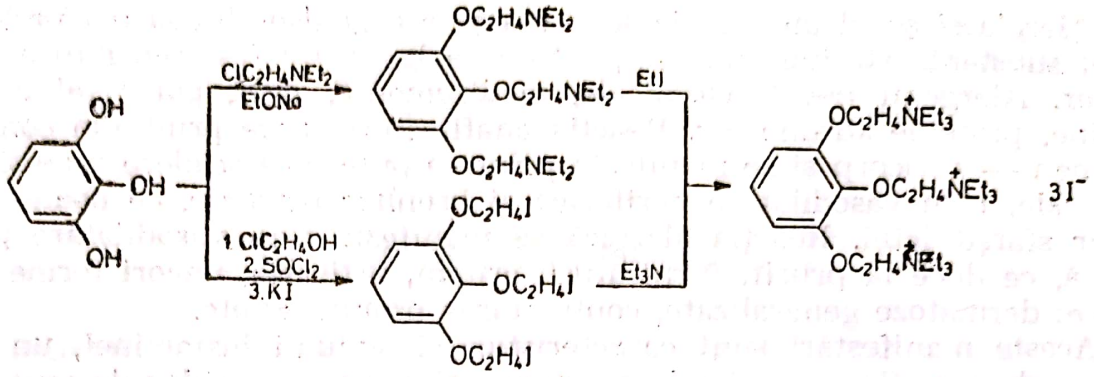


de **Doxacurium** *(Neuromax)*. Sunt antagoniști competitivi ai acetilcolinei, antagonizați de inhibitorii de acetilcolinesterază, ca Neostigmina. Se folosesc în narcoză.

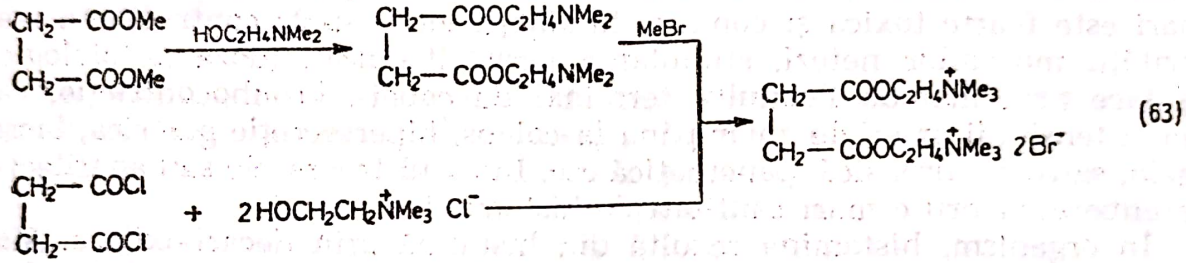
Dacă între grupele de amoniu se găsesc prea puține elemente separatoare, sau dacă aceste grupe sunt dispuse în anumite poziții rigide efectul curarizant scade. **Galamina** *(Flaxedil)* este tri-iodura de *1,2,3*-tris(tri-etil-amoniu-etoxi)benzen. Are 1/2—1/3 din acțiunea d-tubocurarinei și o durată mai scurtă (produsele similare derivate de la pirocatehină și fenol

Scanned with OKEN Scanner

au acțiunea de 1/5 respectiv 1/100 din cea a d-tubocurarinei). Se obține din pirogalol prin grefarea catenei dietilamino-etilice și cuaternizare:



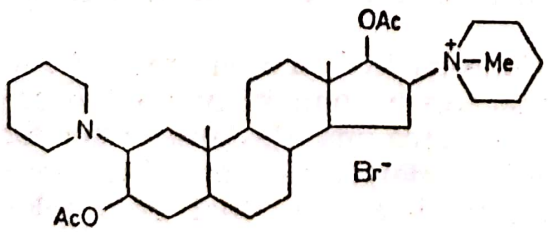
Foarte apreciată este **Succinil-colina** (63, *Suxametoniu* clorură, *Succinyl*, *Lysthenon)* în chirurgia dentară, manevre medico-chirurgicale, endoscopii, electroșoc sau tetanos, ca miorelaxant de scurtă durată. Acționează competitiv cu acetil-colina. Se obține din colină și clorură sau ester succinic:

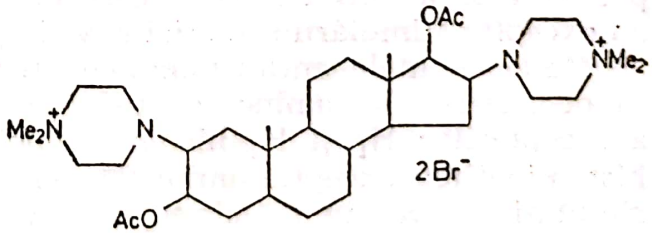


(63)

Structură asemănătoare acetil-colinei și acțiune prin mecanism competitiv la ocuparea receptorilor o are și **Hexacarbacolina** *(Imbretil)*. Acest bis-carbamat substituit al colinei este un curarizant de 20 de ori mai activ decât etalonul natural. Pentru obținere se apelează la hexametilen-diizocianat (produs industrial de mare tonaj), sau la clorformiatul de colină și hexametilen-diamină.

Distanțe geometrice optime se realizează între pozițiile *2* și *16* în androstan, sugerând utilizarea derivaților androsteronului. Bromurile de **Vecuroniu** *(Norcuron)* și **Pipecuroniu** *(Arduan)* sunt 3,16-diacetil-androsteroni, pe care se grefează două structuri piperidinice, respectiv piperazinice:





În această categorie de blocatori nu s-au tratat numeroasele categorii de relaxanți musculari, care acționează prin alte mecanisme decât blocarea competitivă a receptorilor colinergici periferici, de exemplu prin depresarea SNC.

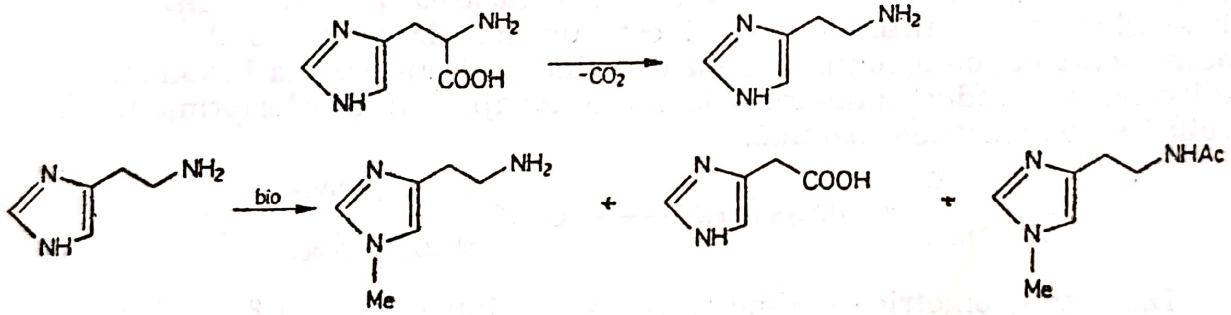
Scanned with OKEN Scanner

2.6. ANTIHISTAMINICE

Alergia și șocul anafilactic sunt reacțiile organismului la pătrunderea unei substanțe străine (alergen), substanță la care a fost sensibilizat anterior. Alergenii pot fi chimicale, medicamente, praf, polen, alimente, toxine, proteine străine etc. Reacția anafilactică apare printr-un conflict antigen — anticorp și se manifestă printr-o puternică scădere a tensiunii arteriale, prin vasodilatare periferică și bronhoconstricție, ce poate avea chiar sfârșit letal. Reacția alergică se manifestă prin vasodilatare periferică, ce duce la prurit, furnicături, eritem, urticarie, uneori forme mai grave: dermatoze generalizate, contractarea bronhiilor etc.

Aceste manifestări sunt caracteristice și acțiunii histaminei, un mediator chimic aflat mai ales în țesuturile și mucoasele căilor de contact a organismului cu alergenii: tractul digestiv, căile respiratorii și pielea. Acesta acționează asupra receptorilor unui sistem nervos independent numit histaminergic ce produce reacții, în parte asemănătoare excitării adrenergice și colinergice. Efectele injectării în organism a unor cantități foarte mici de histamină (în cantități ceva mai mari este foarte toxică și conduce la sfârșit letal) sunt: contractarea majorității mușchilor netezi, stimularea peristaltismului (dozarea biologică se face prin metoda ileonului terminal de cobai), bronhocontricție, căderea tensiunii arteriale chiar până la colaps, hipersecreție gastrică, lacrimală, salivară, bronșică, pancreatică etc. În șocul traumatic sau anafilactic se eliberează brusc mari cantități de histamină.

În organism, histamina rezultă din histidină prin decarboxilare. Metabolizarea sa este similară cu a adrenalinei: metilare, oxidare și, în plus, acetilare:



Histamina* este *4*-imidazolil-etil-amina. Se folosește în soluții foarte diluate doar în unele teste clinice: determinarea timpului de circulație braț-față (roșirea feței) și testarea capacității de secreție gastrică (în prezența unui antihistaminic care elimină celelalte efecte ale histaminei cu excepția stimulării secreției gastrice).

Medicamentele antihistaminice nu acționează în blocarea sintezei sau în degradarea histaminei ci, printr-un mecanism competitiv de blocare a receptorilor H_1 și H_2 histaminergici, împiedică manifestarea efectelor histaminei (cu excepția amintită). Se aplică în alergii, urticarii, hipersensibilități, preventiv la administrarea unor medicamente mai greu tolerate, contra reacțiilor post-transfuzionale, după implant de organe sau introducerea în organism a unor proteze (valvula inimii, stimulator cardiac, bare de inox în ortopedie, fire de tantal și titan în neurochirurgie). Efectele secundare ale antihistaminicelor se manifestă prin somnolență, diminuarea atenției, reducerea vitezei de reacție, din care cauză nu se

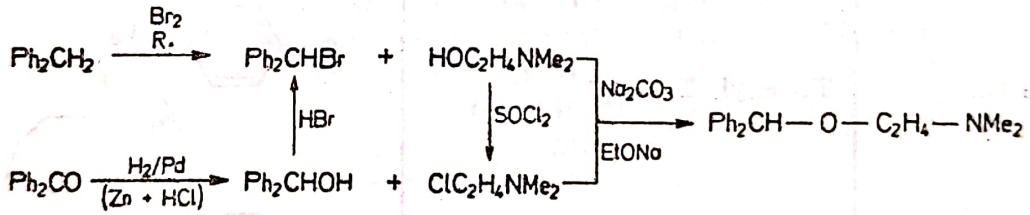
administrează, în perioada de muncă, șoferilor, piloților, dispecerilor, mecanicilor de precizie și altor persoane a căror profesie impune promptitudine și atenție. Nu există antihistaminice ideale, ci doar unele cu efecte secundare mai mici. Antihistaminicele H_1 acționează asupra receptorilor H_1 aflați în întreg organismul și au efect general antialergic, iar antihistaminicele H_2, acționează asupra receptorilor H_2 din cavitatea gastrică și blochează secreția acidității.

2.6.1. ANTIHISTAMINICE H_1

Elementul structural comun este catena amino-etilică substituită întâlnită și la acetil-colină, adrenalină, anestezice locale: $X—CH_2CH_2NR_2$, unde X este O, N, C. Acești antihistaminici au deci structură de eteri benzhidrilici, de etilen-diamine tetra-substituite și de propil-amine.

2.6.1.1. Eteri benzhidrilici

Cel mai simplu reprezentant al categoriei eterilor benzhidrilici este **Difenhidramin** *(Benadryl, Dramamin, Sediat,* β-dimetilaminoetil-benzhidril-eter). Caracterul bazic îi permite formarea de sare cu acidul teofilin-7-acetic *(Diacefilin, Nautamin).* Materia primă de bază este halogenura de benzhidril și un derivat β-dimetilamino-etilic. Reacția are loc în solvent organic, în cataliză bazică sau în mediu apos la reflux în prezență de carbonat.



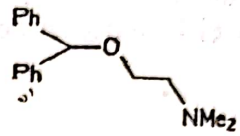
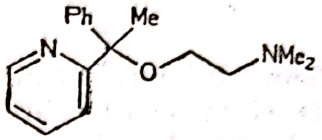
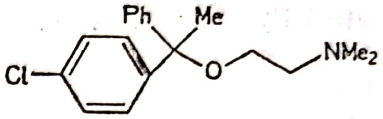
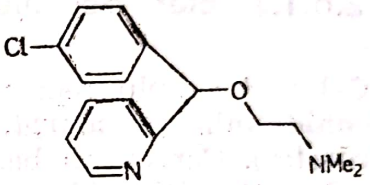
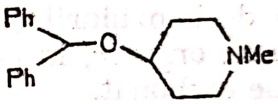
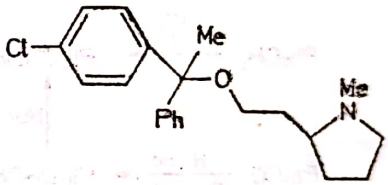
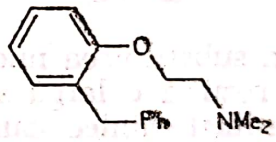
Prin substituirea nucleelor fenilice sau înlocuirea lor cu altele heterociclice rezultă o largă serie de produse cu structură similară și proprietăți antihistaminice bune (v. tab. 2.5). Gruparea aminică provine de obicei din dimetil- sau dietil-amină, piperidină, piperazină, morfolină, pirolidină etc.

Pentru fabricarea metil-benzhidrolilor, metoda generală este adiția derivaților organomagnezieni la carbonilul acetofenonelor. Dificultățile tehnologice sunt legate de obținerea și manipularea soluției de aril-organomagnezian. Reacția *p*-dihalo-benzenului cu magneziu în eter sau tetrahidrofuran, dioxan sau acetali, în prezența $HgCl_2$ activantă, la 20—40°C, conduce la soluția de organomagnezian. Acesta în contact cu aerul se autoaprinde, iar cu apa se descompune rapid, exoterm. De aceea reacția are loc în condiții anhidre sub pernă de azot, în șarje mici. Reacția cu cetonele are loc în soluție benzenică și este exotermă, iar descompunerea urmelor de organomagnezian și a alcoolatului se face cu soluție carbonat-alcalină. Benzhidrolul separat, în soluție apoasă de HBr la cald, trece cu randament cantitativ în bromură. Astfel, **Clorfenoxamin*** (64) rezultă la

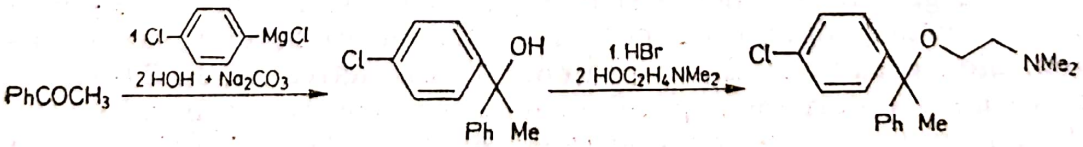
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2.5.

Eteri benzhidrilici H_1-antihistaminici

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Difenhidramin	Butix, Sciat, Sedovegan	
Doxilamin	Alsadorm, Donormyl, Mereprin	
Clorfenoxamin*	Systral	
Carbinoxamin	Polistin, Allergofon Tussifed	
Difenilpiralin	Tussiverlan+, Vomistop+	
Clemastin	Tavegyl, Tavist+	
Feniltoloxamin	Codipront+, Rinurel+	

reacția bromurii cu alcoolul dimetilamino-etilic în solvent anhidru în prezență de alcoxid:



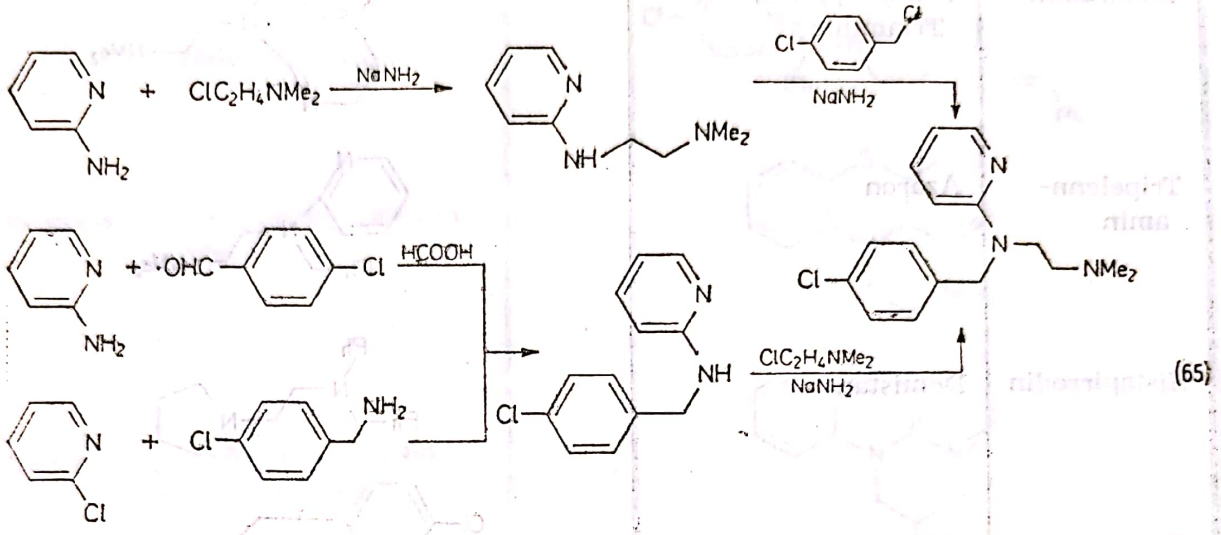
(64)

Este α-fenil-α(*p*-clor-fenil)-β′-dimetilamino-dietil-eter. Este un medicament cu spectru de acțiune foarte complet. Pe lângă efectul antihistaminic mai este anticolinergic, antiserotoninic, are proprietăți de sedativ central și anestezic local. Se administrează în tratarea alergiilor, hipersensibilității, în astm bronșic, parkinsonism, în înțepături de insecte.

Scanned with OKEN Scanner

2.6.1.2. Derivați ai etilendiaminei

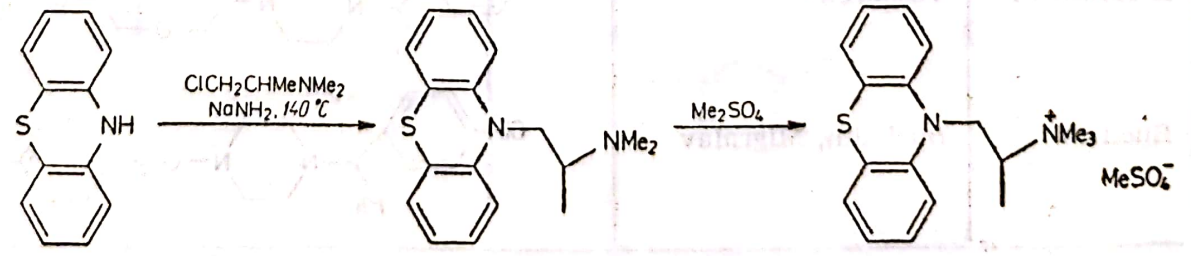
Un compus foarte energic din clasa derivaților etilendiaminici N,N′-tetrasubstituiți este **Cloropiramin** (*Nilfan**, 65): N-(2-piridil)-*N*-(*p*-clorbenzil)-N′,N′-dimetil-etilendiamina. Este util în alergii, prurit, înțepături de insecte, rău de mare și altitudine, în prevenirea șocului anafilactic. Prin N-alchilare succesivă a 2-amino-piridinei cu clorurile de *p*-clorbenzil și dimetilamino-etil se obține baza etilen-diaminică, care se transformă apoi în clorhidrat pentru solubilizare în ser fiziologic:



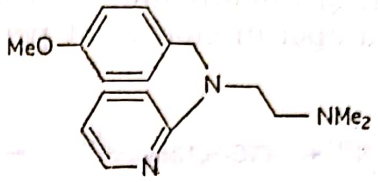
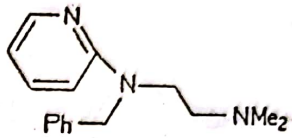
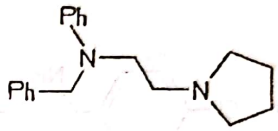
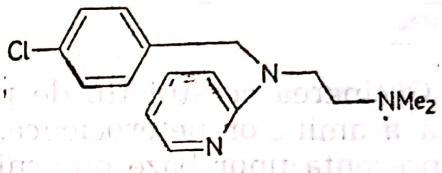
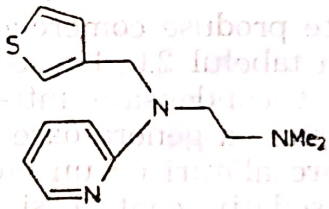
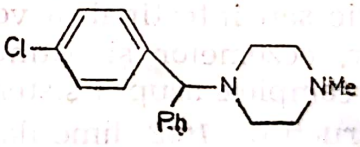
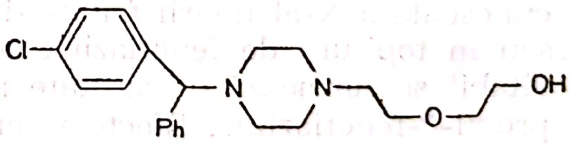
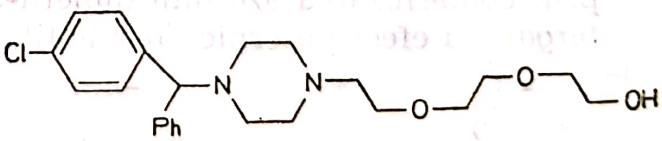
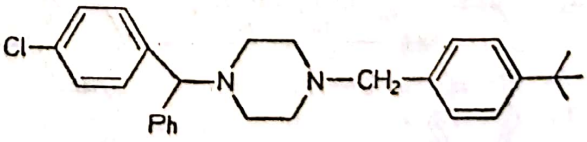
Obținerea acestui tip de produs este dezavantajată de bazicitatea scăzută a aminelor heterociclice, care se alchilează doar în condiții energice în prezența unor baze puternice.

Alte produse comerciale din aceeași categorie structurală sunt prezentate în tabelul 2.6. Un loc special îl ocupă însă derivații cu nuclee arilice compact condensate într-un sistem fenotiazinic. Această structură este cunoscută ca generatoare de proprietăți tranchilizante. În adevăr, *Romergan** are alături de un efect energic antihistaminic și anticolinergic și un efect sedativ central și antiemetic. Se folosește în oprirea spasmului bronșic sau intestinal, a vomelor reflexe și greșurilor, în tratarea dermatitelor, eczemelor și astmului alergic. Este unul din medicamentele cu efect complex asupra sistemului nervos.

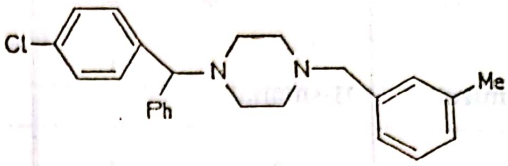
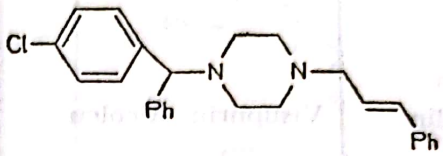
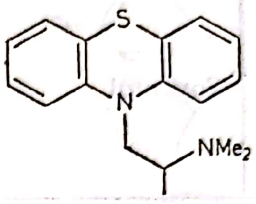
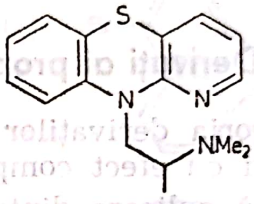
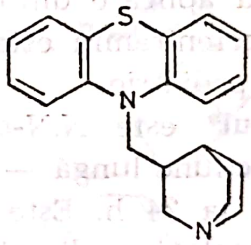
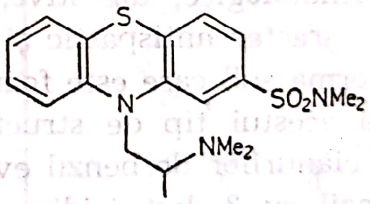
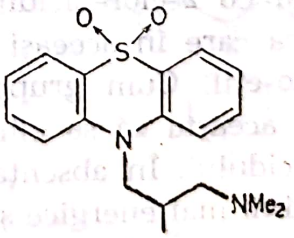
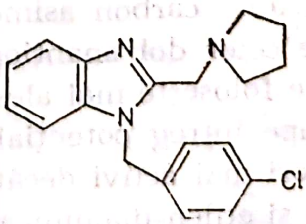
Structura *10*(2-dimetilamino-propil-)fenotiazinică se obține pe calea cunoscută a N-alchilării fenotiazinei în xilen la reflux în prezența $NaNH_2$ sau în topitură de fenotiazină cu clorură de 2-dimetilamino-propil. Inevitabil se formează o cantitate mică de izomer nedorit, *1*-dimetilamino-propil-2-fenotiazinic. Efectele centrale ale Romerganului* sunt eliminate prin cuaternizarea azotului dimetil-aminic cu dimetil-sulfat: rezultă *Multergan* cu efect puternic doar antihistaminic.



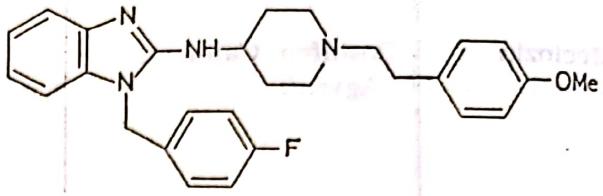
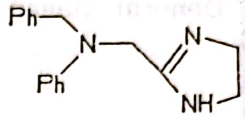
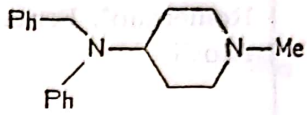
Etilendiamine H_1-antihistaminice

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Mepiramin	Fomagrippin+, Triaminic+	
Tripelennamin	Azaron	
Histapirrodin	Domistan	
Cloropiramin	Nilfan*, Halopiramin	
Tenildiamin	Arhumyl	
Clorciclizin	Mantadil	
Hidroxizin	Atarax, Masmoran	
Etodroxizin	Vesparex+	
Buclizin	Bucladin, Migralav	

Scanned with OKEN Scanner

0	1	2
Meclozin	Postafen, Calmonal, Agyrax	
Clocinizin	Denoral, Ilagan	
Prometazin	Romergan*, Fenergan Atosil	
Isotipendil	Andantol, Adantol, Transpulmin+	
Mequitazin	Metaplexan, Primalan	
Dimetotiazin	Megristen, Banistyl	
Oxomemazin	Aplexil, Toplexil, Doxergan	
Clemizol	Ultralan, Ultraproct Deliproct	

TABELUL 2.6. (continuare)

0	1	2
Astemizol	Hismanal	
Antazolin	Visuphrin, Alcolen	
Bamipin	Soventol	

2.6.1.3. Derivați ai propil-aminei

Din categoria derivaților γ,γ-diaril-dialchilamino-propilici se recrutează derivați cu efect complex, cu acțiune prelungită, puțin toxici, cu cea mai largă aplicare dintre antihistaminici. Feniramin* este produsul tipic, dar Clorfeniramin este cel mai ușor tolerat drept care este recomandat și în pediatrie.

Feniraminul* este N,N-dimetil-*3*-fenil-*3*-(piridil-*2*)-propilamină. Are o durată de acțiune lungă — 6 ore — și asigură un nivel constant în serul sangvin până la 24 h. Este indicat în urticarii, eczeme, prurit, eritem, alergii dermatologice, digestive, respiratorii sau oftalmologice. Are de asemenea caracter antispastic și analgezic. Se condiționează ca *p*-amino-salicilat, formă sub care este foarte bine tolerat de organism.

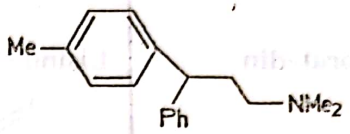
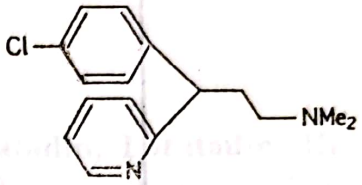
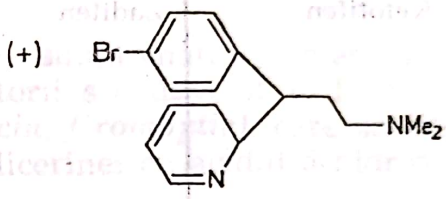
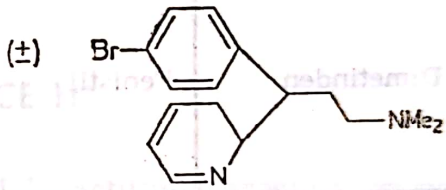
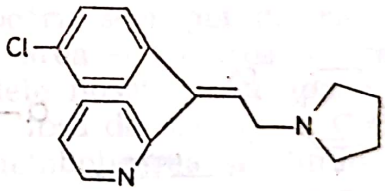
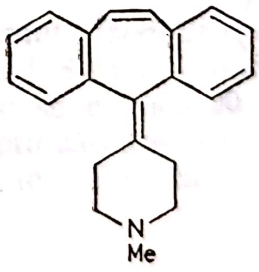
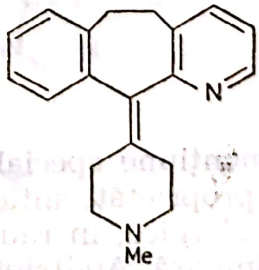
Sinteza acestui tip de structuri constă în C-substituirea carbonului activat al cianurilor de benzil eventual *p*-substituite. Condensarea cianurii de benzil cu *2*-clor-piridina are loc în toluen la reflux în prezența $NaNH_2$, după care în aceeași soluție se poate condensa și cu clorura de dimetilamino-etil. Cum grupa CN este necesară doar pentru activare, urmează ca aceasta să se elimine prin hidroliză acidă și decarboxilarea termică a acidului. În absența acestei grupe, reacțiile de condensare decurg în condiții mai energice și cu randamente mai scăzute.

Prezența unui carbon asimetric ar sugera studierea proprietăților fiziologice ale celor doi enantiomeri ai produselor *p*-substituite. **Clorfeniramin** (66) se folosește mai ales ca racemic, deși (+)izomerul *(Polaramin)* deține aproape întreg potențialul antihistaminic. Acești compuși sunt de circa 25 de ori mai activi decât derivații corespunzători din seria eterilor benzhidrilici și etilen-diaminică (tab. 2.7.).

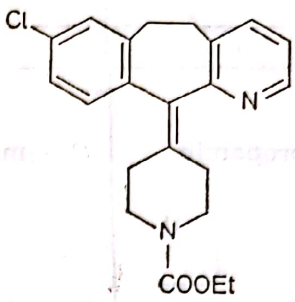
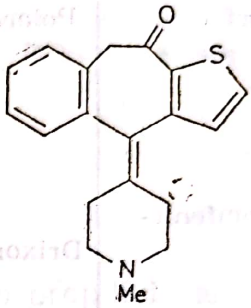
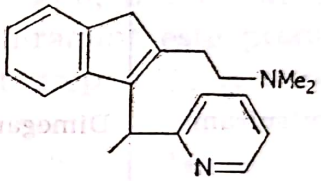
Scanned with OKEN Scanner

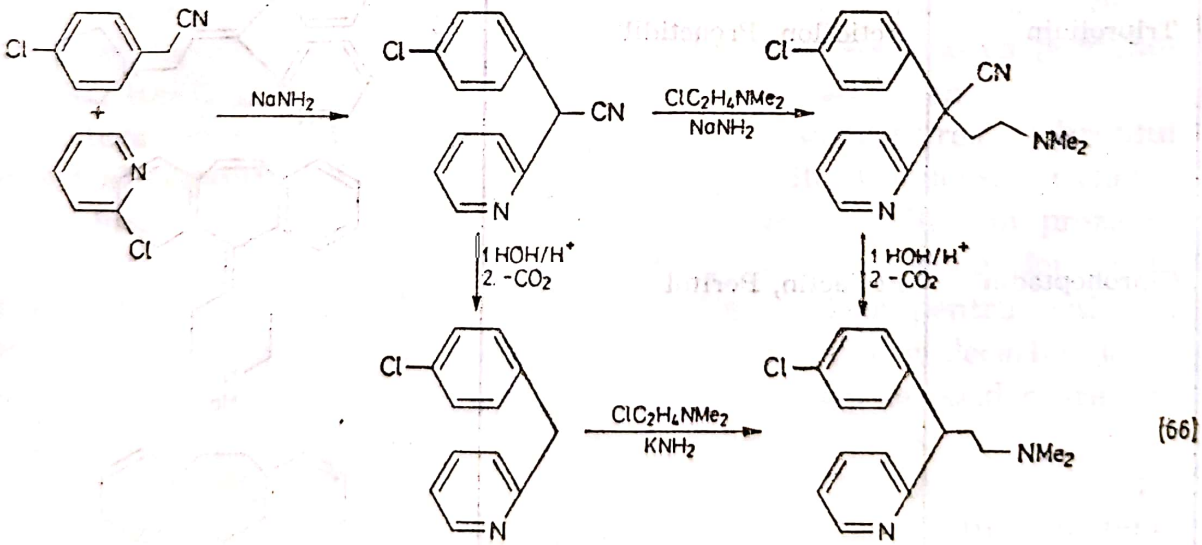
TABELUL 2.7.

Derivați propilaminici H_1-antihistaminici

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Tolpropamin	Pragman	
Clorfeniramin± (+)Clorfeniramin	Bronchalen+, Hexapneumin+ Polaramin, Polaronil	
Dexbromfeniramin	Drixoral+, Disophrol+	
Bromfeniramin	Dimegan, Dimetane	
Triprolidin	Actidilon, Proactidil	
Ciproheptadin	Periactin, Peritol	
Azatadin	Idulamin, Trinalin	

Tabelul 2.7. (continuare)

0	1	2
Loratadin	Lisino	
Ketotifen	Zaditen	
Dimetinden	Fenistil	

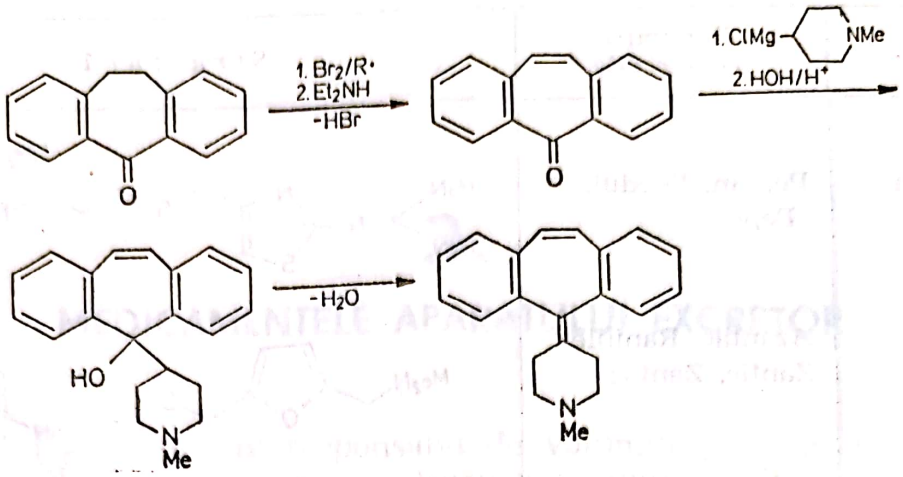


(66)

O mențiune specială pentru **Ciproheptadină***, un antihistaminic energic cu proprietăți anticolinergice și antiserotonice, util în cele mai diverse reacții alergice, în rău de mișcare, de mare și de altitudine. Are o structură similară Amitriptilinei din a cărei tehnologie rezultă dibenzociclo-

Scanned with OKEN Scanner

heptanona, materia primă, printr-o dehidrohalogenare a halogenoderivatului, adiție de organomagnezian și deshidratarea alcoolului terțiar.



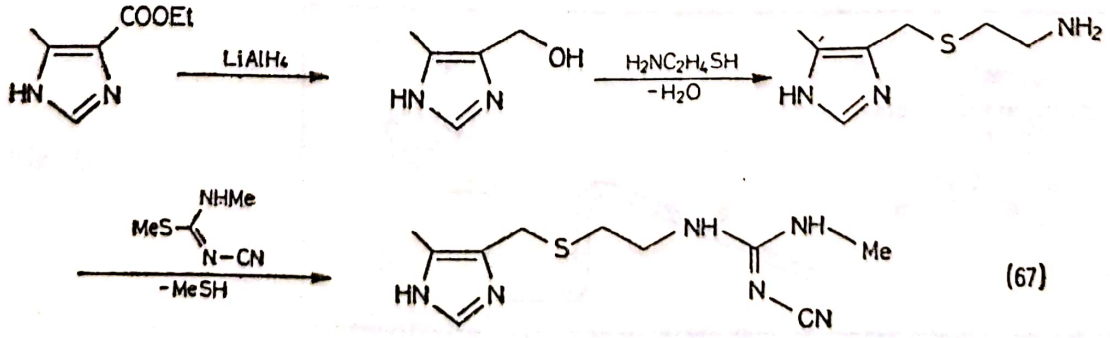
Compușii mai noi din această categorie **(Azatadin, Loratadin, Ketotifen)** sunt mai ușor tolerați de organism fără a avea activitatea mai scăzută.

Există numeroase încercări de a rezolva simptomatic numeroasele afecțiuni de tip alergic. Pentru cele respiratorii s-a dovedit util acidul **cromoglicic** prin sărurile lui *(Intal, Cromoglicin, Cromoptic),* care se administrează prin inhalație. Este *1,3*-dieterul glicerinei cu acidul *5*-hidroxibenzopiran-*4*-on-*2*-carboxilic.

2.6.2. ANTIHISTAMINICE H_2

Sunt antagoniști competitivi ai histaminei la acțiunea acesteia asupra receptorilor H_2-histaminici. Sunt destinați blocării secreției gastrice de acid clorhidric și pepsină în profilaxia, ameliorarea și tratarea ulcerelor gastrice și duodenale, atât de frecvente în zilele noastre. Au apărut în ultimul deceniu și s-au impus prin eficiență și lipsă de toxicitate. Caracterul puternic bazic le permite conjugarea, metabolizarea și eliminarea renală rapidă.

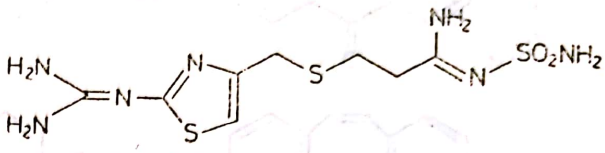
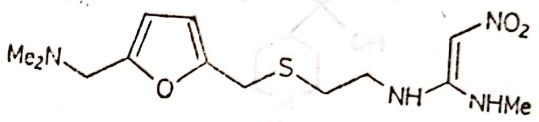
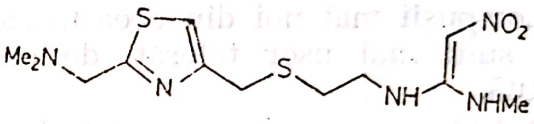
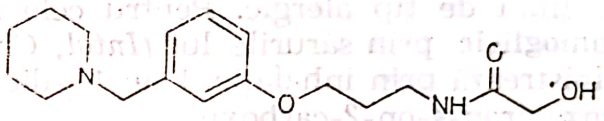
Structura guanidinică din **Cimetidin** (67, *Tagamet, Histodil*) se construiește din amina corespunzătoare cu ajutorul unei S-metil-tiourei substituite. Esterul acidului metil-imidazolil-carboxilic se reduce cu $LiAlH_4$ la alcool, și acesta cu cisteamină dă amina corespunzătoare. Cu cian-S-metilizotioureea se grefează restul cianguanidinic. Pe căi similare se obțin produsele înrudite (tab. 2.8).



(67)

TABELUL 2.8.

H_2-Antihistaminice

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Famotidin	Pepdin, Pepdul, Pepcid	
Ranitidin	Azantac, Raniplex, Zantic, Zantac	
Nizatidin	Gastrax, Axid	
Roxatidin	Roxit	

Scanned with OKEN Scanner

3.

MEDICAMENTELE APARATULUI EXCRETOR

Rinichiul este organul responsabil de volumul și compoziția electrolitică a lichidului din organism. Organismul unui adult conține aproximativ 70% lichide și doar 30% solide. Cele 70% sunt repartizate ca apă intracelulară 50%, interstițială 15% și plasmatică 5%. Rinichiul elimină selectiv substanțele inutile și toxice ce provin din metabolism sau din substanțele exogene. Se elimină în primul rând metaboliții (acizi, uree, hormoni transformați) apoi medicamentele, sărurile, bazele etc. prin „filtrarea" sângelui; se elimină molecule cu masa moleculară până la 68—70 000.

În 24 h prin rinichi trec 1 500 litri sânge (o recirculare a întregului volum sangvin la fiecare 10 minute) din care se separă 150 litri lichid (urină primară) ce conține substanțe toxice și inutile, dar și unele necesare organismului (glucoză, ioni de Na^+, Cl^-, K^+ etc.), acestea din urmă fiind reabsorbite.

Unitatea funcțională de purificare a sângelui este nefronul și în cei doi rinichi există circa 2 milioane de astfel de unități de purificare. Un nefron (fig. 6) conține o glomerulă, în care sângele trece prin capilare cu pereți foarte subțiri. Prin aceștia difuzează ușor apa și substanțele cu dimensiuni moleculare (masă moleculară sub 5 500), sunt selectate cele cu masă moleculară până la 70 000, iar formațiile cu mase superioare sunt reținute (de exemplu, eritrocitele). Lichidul filtrat în glomerule este trecut în tubul renal, unde are loc reabsorbția substanțelor utile. Tubul renal este format dintr-o porțiune proximală unde se reabsoarbe Na^+, cantitatea echivalentă de Cl^- și echivalentul izo-osmotic de apă, glucoză, ioni de Ca^{2+}, K^+, aminoacizii, printr-un proces osmotic. În partea distală reabsorbția apei, K^+ și H^+ are loc sub acțiunea unui hormon antidiuretic (**Vasopresina,** HAD) conform nevoilor organismului.

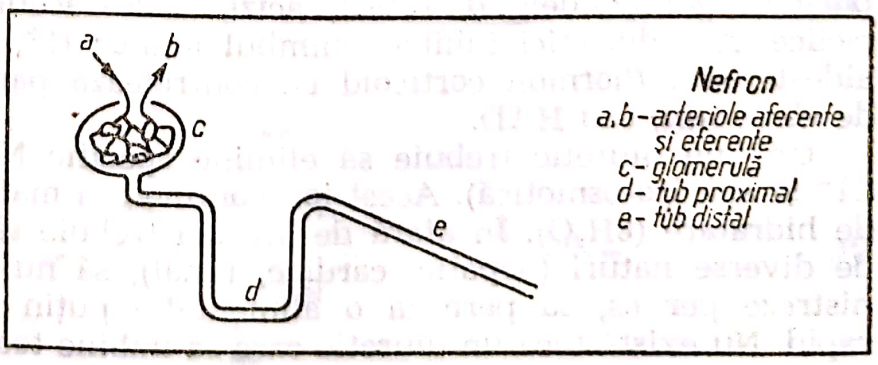


Fig. 6. Nefron.

În prezența acestui hormon, apa este reabsorbită indiferent de gradientul osmotic: fără HAD tubul distal devine impermeabil pentru apă. Din tubii renali doar 1% din lichidul glomerular se elimină sub formă de urină (circa 1,5 l/zi).

Medicația aparatului renal urmărește reechilibrarea electrolitică a lichidului plasmatic prin aport de săruri de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, eliminarea apei și sărurilor cu ajutorul diureticelor și dizolvarea depunerilor saline cu antilitiazice.

3.1. DIURETICE

Diureza este starea în care organismul elimină cantități mari de urină. Diureticele sunt substanțe care măresc cantitatea de urină, favorizând eliminarea apei, Na^+ și substanțelor toxice din organism.

În unele afecțiuni: cardiace, hepatice, hormonale sau renale ori la tratamente cu mineral-corticoizi, apa este reținută în spațiul extracelular și apare edemul, din cauza unei circulații limfatice defectuoase. Alături de tratarea etiologică a afecțiunii se impune eliminarea edemului, a apei acumulate, printr-un tratament simptomatic. Aceasta se realizează cu ajutorul diureticelor.

Diureticul *natural* este apa. Aceasta trece din intestin în sânge și de aici prin rinichi se elimină împreună cu metaboliți și cantități de NaCl. Se folosește doar când aparatul renal funcționează normal. Este indicată în afecțiuni și iritații renale (cistită, respectiv iritații din cauza calculilor sau depunerilor de sulfamide). Se folosesc ape slab mineralizate, hipotonice (Căciulata, Olănești) sau cure de pepeni verzi, sucuri de fructe ori infuzii diuretice.

Diureticele *osmotice* produc o creștere a presiunii osmotice în lichidul separat de glomerule și o limitare a reabsorbției NaCl din tubul renal, datorită presiunii osmotice mărite. Astfel, se elimină o bună parte din NaCl și apa corespunzătoare. Aceste diuretice sunt ureea, glucoza, zaharoza, pentaeritrita, manitolul și se introduc în organism prin perfuzie sau injecție i.v. Reabsorbția lor în tubii renali este neglijabilă și se elimină odată cu Na^+ și corespondentul izo-osmotic de apă.

Clorura de amoniu și calciu sunt diuretice *acidifiante*. În organism cationii se transformă în uree, respectiv fosfat tricalcic insolubil și locul lor este luat de H^+ acidifiant. Ionul clorură este eliminat renal împreună cu Na^+ și apa. Se pot folosi numai atunci, când aparatul renal este în stare de funcționare normală.

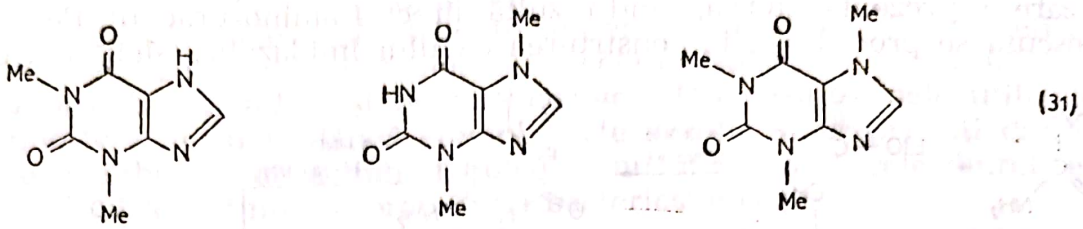
Cei mai mulți dintre diureticii folosiți actual în terapia edemurilor acționează asupra reabsorbției Na^+ din tubul renal. Aceștia sunt bazele purinice, sulfamidele diuretice, acizii ariloxiacetici și aminele heterociclice. Alți diuretici inhibă schimbul ionilor H^+, iar alții antagonizează aldosteronul (hormon corticoid ce controlează parțial eliminările renale de electroliți) sau HAD.

Un bun diuretic trebuie să elimine specific Na^+ (plus cantitatea de Cl^- și apă izo-osmotică). Acest ion conține cea mai mare cantitate de apă de hidratare ($8H_2O$). În afară de aceasta trebuie să fie eficient în edeme de diverse naturi (hepatic, cardiac, renal), să nu fie toxic, să se administreze per os, să permită o alimentație puțin sărată, să fie activ și rapid. Nu există încă un diuretic care să îmbine toate aceste caracteristici.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.1. BAZE PURINICE

Bazele purinice sunt diureticele cele mai ușoare dar și cele mai tolerate. Compușii cu schelet purinic și proprietăți diuretice sunt teofilina, teobromina și cafeina, toți derivați ai *2,6*-dihidroxi-purinei (xantinei).

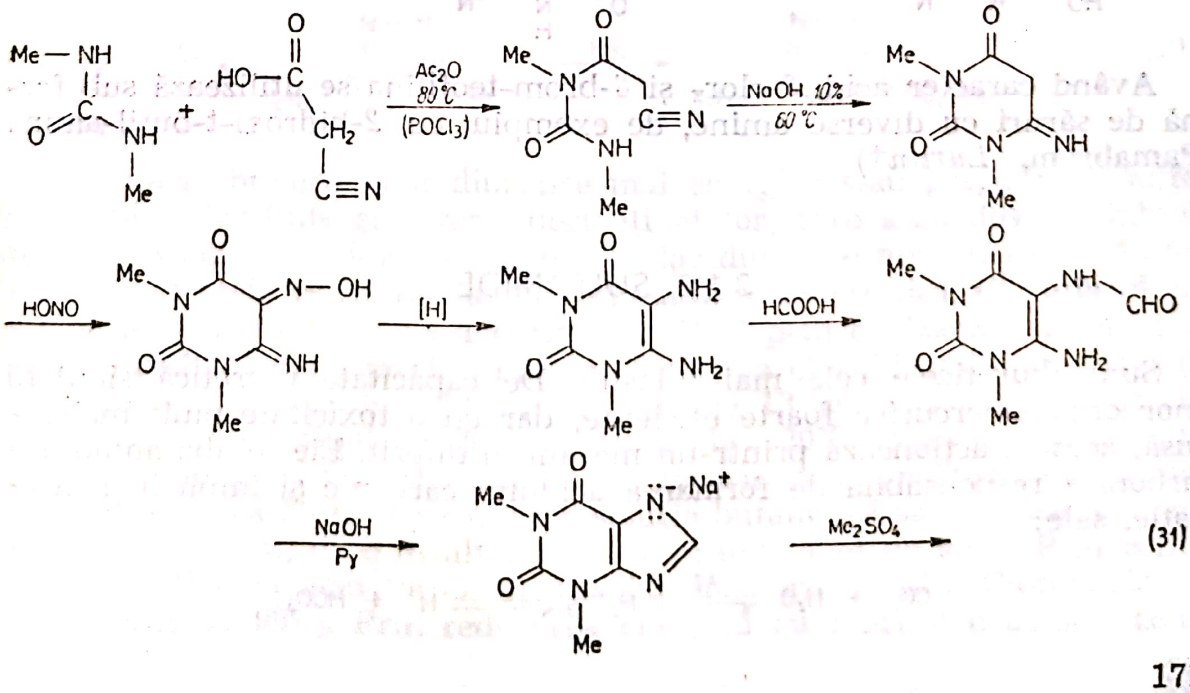


(31)

Teofilina (*1,3*-dimetil-xantina) **teobromina** (*3,7*-dimetil-xantina) și **cafeina** (*1,3,7*-trimetil-xantina) se găsesc în unele plante și au proprietăți slab diuretice și stimulatoare ale SNC. Efectul diuretic scade în seria teofilină/teobromină/cafeină, iar cel excitant crește în aceeași serie, astfel că produse cu importanță industrială sunt teofilina pentru efectul său diuretic și cafeina pentru cel stimulator.

Teofilina se găsește în frunzele de ceai, este un bun diuretic și are slabe efecte excitante asupra SNC. Se folosește în edeme cardiace și renale ca *Miofilin** (aminofilina), un amestec echimolecular de teofilină și etilen-diamină rezultat la extracția alcalină cu solvent organic a materialului vegetal. Teobromina se găsește în cantități mai mari în boabele de cacao de unde se extrage. Este puțin solubilă în apă și solubilizarea se face prin asociere cu salicilat de sodiu *(Teosal)*. Se folosește mai degrabă ca intermediar în fabricarea cafeinei ale cărei calități stimulante sunt mai clar exprimate. Cafeina s-a extras inițial din boabele de cafea, dar cantitățile mari necesare astăzi se obțin prin sinteză.

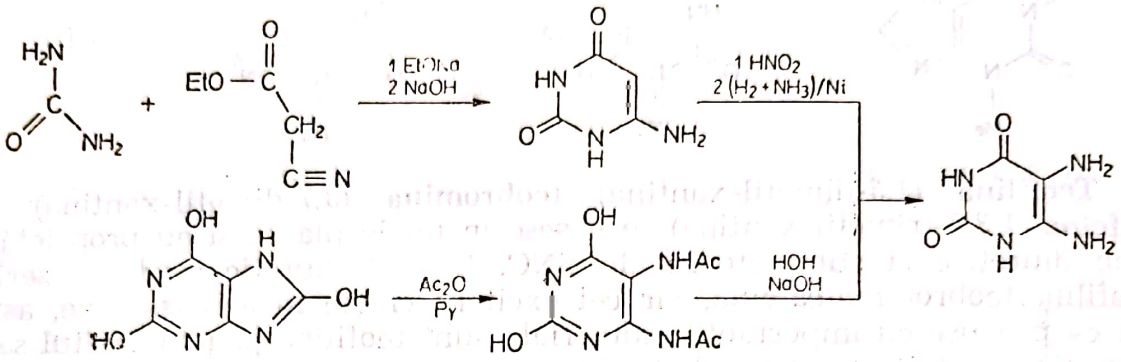
Sinteza clasică a ciclului pirimidinic și respectiv a scheletului purinic utilizează derivați ureici și cianacetici. Dimetil-ureea și acidul cianacetic în anhidridă acetică la 80°C dau cian-acetil-uree, care cu NaOH 10% ciclizează ușor la *1,3*-dimetil-*4*-imino-uracil. Grefarea unei a doua grupe aminice se face prin izonitrozare în mediu sulfuric cu acid azotos cu for-



(31)

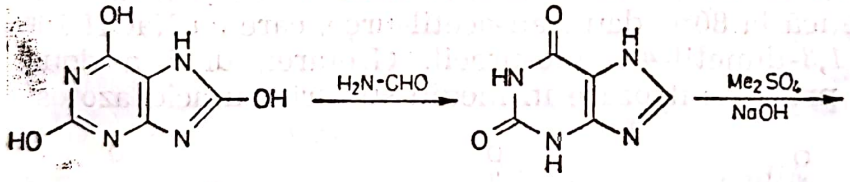
marea unei oxime. Aceasta se reduce cu $Zn+H_2SO_4$, $(H_2+NH_3)/Ni$, NH_4SH, la *1,3*-dimetil-*4,5*-diamino-uracil. Închiderea ciclului imidazolic se face prin formilare cu HCOOH la reflux și ciclizare în mediu alcalin. Sarea de sodiu se 7-metilează cu dimetil-sulfat la cafeină cu randament de până la 90%.

O cale mai economică utilizează ureea și esterul cian-acetic într-o ciclizare în prezența EtONa, când rezultă direct *4*-amino-uracilul. Pe calea cunoscută se procedează la construirea ciclului imidazolic. Metilarea ex-



haustivă în condiții energice cu MeCl, în autoclavă, conduce la cofeină cu randament global de 40%, iar cu Me_2SO_4 la 25°C și *p*H=8,5—9 se obține teofilină cu randamente foarte bune.

În cazul disponibilităților de acid uric sinteza *4,5*-diamino-uracilului constă într-o degradare a acidului cu Ac_2O cu formarea unui derivat *4,5*-diacilamino-uracil, care prin hidroliză conduce la diamina uracilului, de unde procesul se încadrează în sinteza generală. Mai avantajoasă este refluxarea în formamidă a acidului uric, când rezultă xantina cu randament de peste 90%. Prin metilarea în fază apoasă cu Me_2SO_4 la 35°C a xantinei purificate, cu menținerea *p*H=8—9 cu NaOH, rezultă cafeină cu randamente de asemenea peste 90%.



(31)

Având caracter acid, *8*-clor- și *8*-brom-teofilina se utilizează sub formă de săruri cu diverse amine, de exemplu cu *2*-hidroxi-t-butil-amina (**Pamabrom,** *Lurlin*$^+$).

3.1.2. SULFAMIDE

Sunt diureticele cele mai folosite. De capacitate diuretică similară unor organomercurice foarte eficiente, dar cu o toxicitate mult mai redusă, acestea acționează printr-un mecanism diferit. Ele inhibă anhidraza carbonică responsabilă de formarea acidului carbonic și implicit a disociației sale:

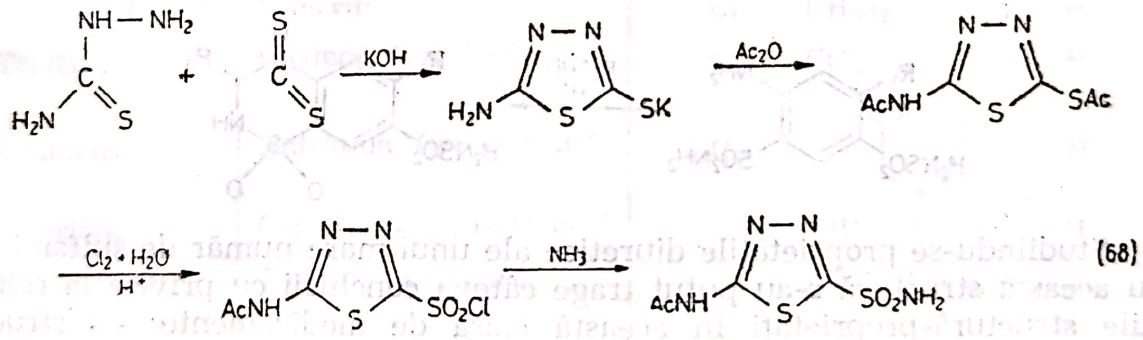
$$CO_2 + H_2O \overset{AC}{\rightleftharpoons} H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Protonii din tubul renal sunt înlocuiți cu Na^+ și în mod normal are loc reabsorbția $NaHCO_3$ cu eliminarea în urină doar a H^+. Prin blocarea anhidrazei carbonice, concentrația H^+ este serios diminuată și Na^+ se va elimina împreună cu echivalentul izo-osmotic de apă (rezultă alcalurie).

Activitatea diuretică a sulfamidelor depinde de aciditatea lor, iar aceasta de natura radicalului aromatic pe care este grefată gruparea sulfonamidică. Cele mai eficiente sulfamide diuretice (salidiuretice — favorizează eliminarea sărurilor) sunt cele de structură heterociclică: tiodiazolică, benztiazolică și benztiadiazinică. Dacă sulfamidele utilizate în chimio-terapie au pe lângă efectul bacteriostatic și proprietăți diuretice, această îmbinare de acțiuni fiziologice nu apare și la cele diuretice: de exemplu *Ederen** nu are proprietăți bacteriostatice.

Acetazolamida (68, *Ederen**, *Diamox*) este *2*-acetilamino-*1,3,4*-tiadiazol-*5*-sulfonamidă, un inhibitor al anhidrazei carbonice, de 330 ori mai activ decât sulfanilamida. Produce eliminarea Na^+, Cl^-, K^+, HCO_3^-, dar nu și a Ca^{2+}. Se administrează în edem cardiac și terapeutic, în obezitate, glaucom și, prin acidoza produsă, are efect sedativ și în epilepsie. În doze mari anulează aciditatea gastrică, permițând vindecarea rapidă a gastritelor hiperacide și ulcerelor *(Ulcosilvanil)*.

Se sintetizează din *2*-amino-*5*-mercapto-*1,3,4*-tiadiazol, rezultat la reacția tiosemicarbazidei în mediu alcalin cu sulfură de carbon. Reacția în fază apoasă are viteza de ciclizare mică, deși obținerea ditiocarbamatului este cantitativă. Se poate lucra în mediu alcoolic, la 130°C, sub presiune de 15 at, când rezultă direct tiolul cu randament de 80%. Protejarea grupei aminice prin acilare direct în mediu alcalin și clorurarea oxidativă la 0°C în soluție de AcOH 33% cu clor gazos conduce la sulfoclorură, care se separă prin filtrare și se amidează cu soluție apoasă amoniacală.

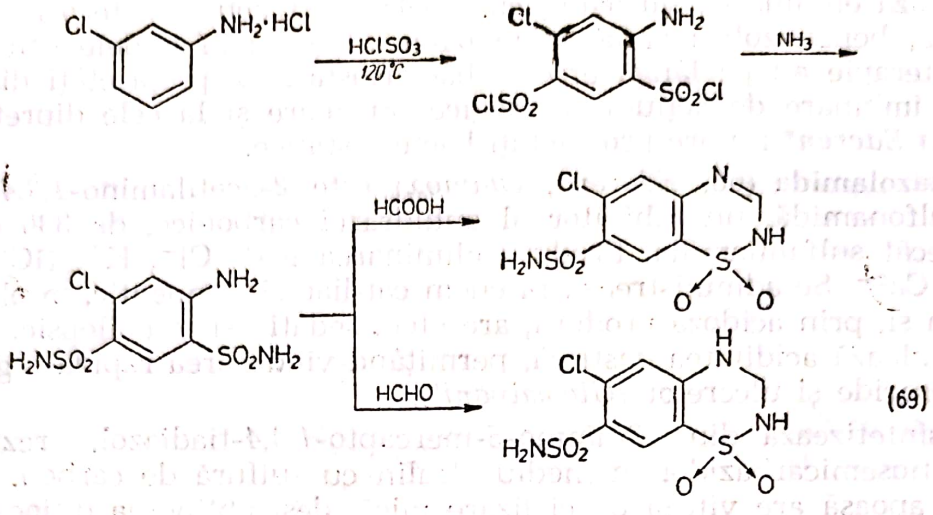


(68)

În ideea obținerii unor diuretice mai energice s-au preparat di-sulfonamidele substituite și diverși derivați ai lor, care s-au dovedit inhibitori mai slabi ai anhidrazei carbonice, dar diuretice mai energice. Astfel, s-a obținut seria benzo-tiadiazinică și -dihidrotiadiazinică. **Clorotiazid**, un etalon al salidiureticelor s-a obținut în 1957 prin ciclizarea cu acid formic a disulfonamidei *m*-clor-anilinei. Tratarea clorhidratului *m*-clor-anilinei cu o cantitate de acid clorsulfonic de 13 ori mai mare decât cea stoechiometrică, inițial la 20°C, și final la 120°C, apoi turnarea sulfomasei peste gheață conduce la disulfoclorura corespunzătoare cu un randament de circa 50%. Aceasta cu o soluție butanolică sau apoasă de amoniac, la 80—85°C, dă o disulfonamidă cu randament de 80%. Prin refluxarea soluției cu acid formic în mediu clorhidric rezultă Clorotiazid cu randament de 90%. Prin reducerea energică cu hidrură a acestui com-

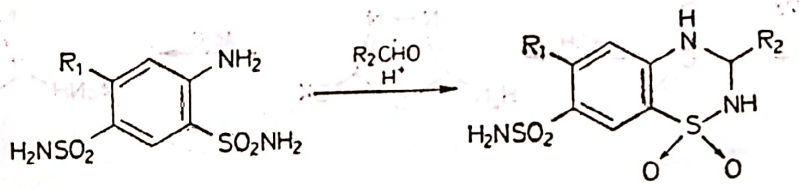
Scanned with OKEN Scanner

pus, sau ciclizarea reductivă cu formaldehidă în mediu butanolic în prezența HCl a disulfonamidei, rezultă produsul dihidrogenat: *6*-clor-7-sulfonamido-*3,4*-dihidro-*1,2,4*-benzo-tiadiazin-*1,1*-dioxid care se comercializează ca **Hidroclorotiazid** (69, *Nefrix**). Acesta este un produs cu capacitate diuretică de circa 10 ori mai mare decât a Clorotiazidului, pe care l-a înlocuit complet. Are acțiune prelungită până la 12 h și acționează în edeme de diverse origini.



Prin modificarea substituentului din *6* și grefarea unor catene alifatice ramificate sau cicloalifatice în poziția *3* rezultă o serie de compuși cu activitate mărită față de Hidroclorotiazid (tab. 3.1).

Introducerea acestor radicali în *3* are loc la încălzirea în soluție clorhidrică cu eter etilenglicolic la 100°C a disulfonamidei cu diverse aldehide:

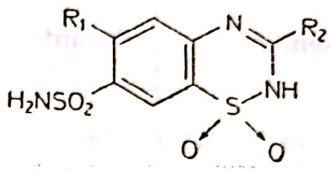
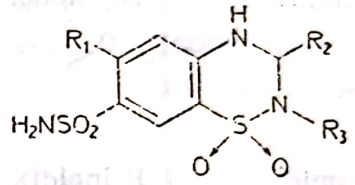
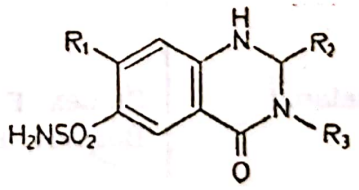


Studiindu-se proprietățile diuretice ale unui mare număr de sulfamide cu această structură s-au putut trage câteva concluzii cu privire la relațiile structură-proprietăți în această clasă de medicamente: — structura *1,2,4*-tiadiazinică nu este esențială, deoarece poziția atomilor de azot poate fi și *3,4*, iar gruparea sulfonil din *1* poate fi substituită cu CO, COOH etc.; — clorul din *6* poate fi înlocuit cu alte grupări atrăgătoare de electroni ca CF_3, Br, NO_2 fără a prejudicia efectul diuretic; — *3*-substituirea cu radicalii benzil, ciclopropil-metil mărește mult efectul diuretic; — saturarea dublei legături *3,4* are efect net favorabil; și — N^2-metilarea are efect de intensificare a acțiunii.

Pe baza acestor concluzii s-au sintetizat produse fără structură tiadiazinică, din care unele s-au dovedit diuretice foarte active: **Furosemidul*** și acidul etacrinic. Primul are o acțiune energică și promptă cu o durată de până la 6—8 h. Este de 3—4 ori mai activ decât derivații tiadiazinici și poate conduce chiar la deshidratare, dacă este administrat fără precauții suficiente. Se prepară din acidul diclorbenzoic prin clorsulfonare

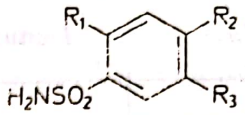
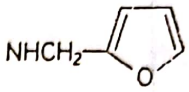
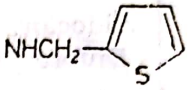
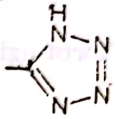
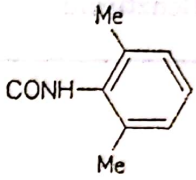
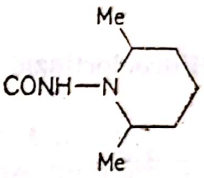
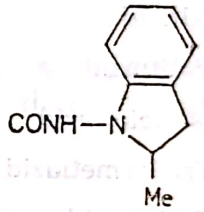
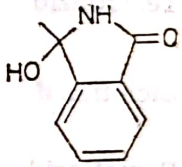
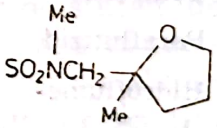
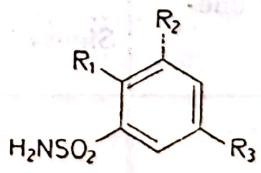
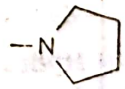
Scanned with OKEN Scanner

Sulfamide diuretice

D.C.I.	*Denumire comercială*	R_1	R_2	R_3
0	1	2	3	4
				
Clorotiazid	Aldoclor, Diuril, Diupres, Clotiazid	Cl	H	
Benztiazid	Diteriam+, Exna	Cl	CH_2SCH_2Ph	
				
Hidroclortiazid	Nefrix*, Esidrex, Disalunil	Cl	H	H
Butizid	Ufrix*, Tiabutazid	Cl	CH_2CHMe_2	H
Altizid	Practazin+, Aldactazin+	Cl	$CH_2SCH_2CH=CH_2$	H
Politiazid	Drenusil, Renese	Cl	$CH_2SCH_2CF_3$	Me
Meticlotiazid	Thiazidil	Cl	CH_2Cl	Me
Triclormetiazid	Esmarin	Cl	$CHCl_2$	H
Teclotiazid	Chymodrex+, Deplet	Cl	CCl_3	H
Ciclotiazid	Anhydron, Cycloteriam+	Cl		H
Bemetiazid	Cardiotensin+, Diucomb+	Cl	CHMePh	H
Paraflutizid	Corzid+, Detensitral	Cl	*p*-F-C_6H_4-CH_2	H
Hidroflumetiazid	Leodrin, Moduretic+	CF_3	H	H
Bendroflumetiazid	Sinesalin, Naturin	CF_3	CH_2Ph	H
				
Metolazon	Zaroxolyn	Cl	Me	*o*-Me-C_6H_4
Quinetazon	Hydromox	Cl	Et	H

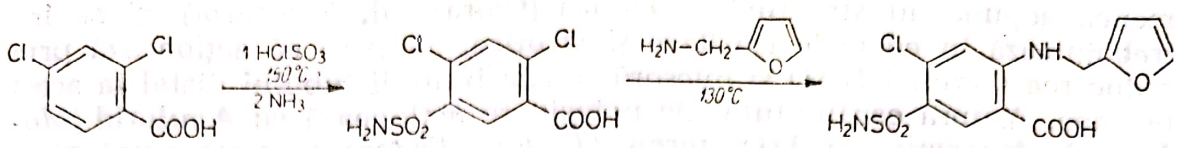
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 3.1. (continuare)

0	1	2	3	4
				
Furosemid	Furantril, Fusid	Cl		COOH
Azosemid	Luret	Cl		
Xipamid	Aquaphor	Cl	OH	
Clopamid	Brinaldix, Aquex	Cl	H	
Indapamid	Fludex, Natrilix	Cl	H	
Clortalidon	Hygroton, Hygrolong	Cl	H	
Mefrusid	Baycaron		H	
				
Bumetanid	Bumex, Fordiuran, Burinex, Fluxil	PhO	NHBu	COOH
Piretanid	Arelix	PhO		COOH

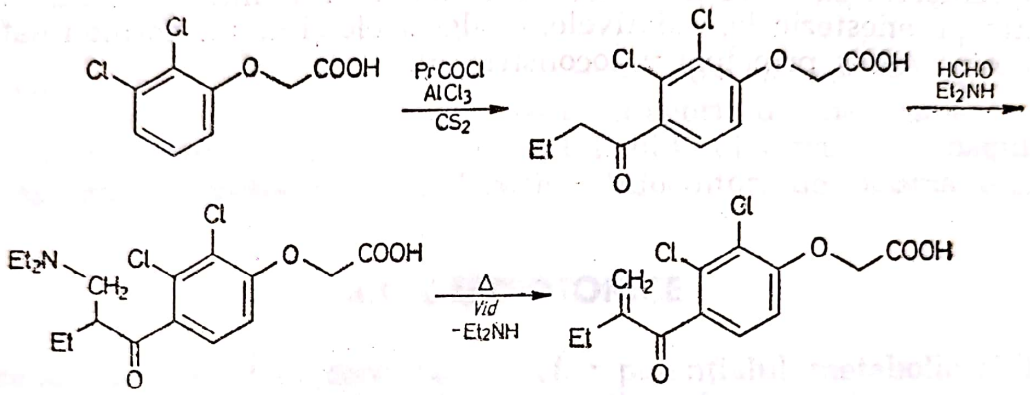
Scanned with OKEN Scanner

24 h la 150°C, amidare cu soluție amoniacală, apoi tratare cu furfurilamină în mare exces (6 echivalenți), la 130°C, timp de 3 h:



3.1.3. ACIZI ARIL-OXIACETICI

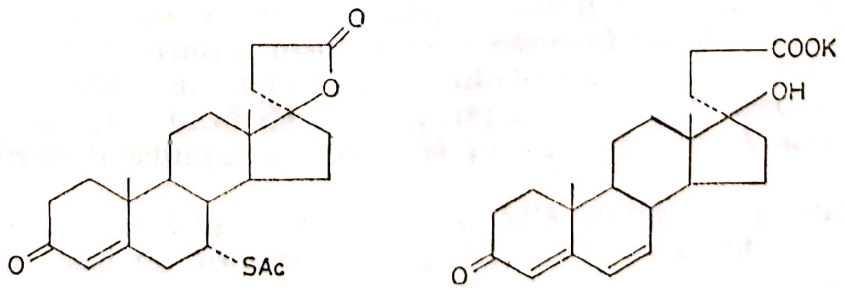
Acidul **Etacrinic** *(Edecrin, Hydromedin)* este foarte activ și cu durată de acțiune remarcabilă. Acțiunea clorurii de butiril asupra acidului *2,3*-diclorfenoxi-acetic, în condiții Friedel-Crafts, conduce la butiro-fenona corespunzătoare. Aceasta se supune unei condensări Mannich, iar baza formată unei scindări termice:



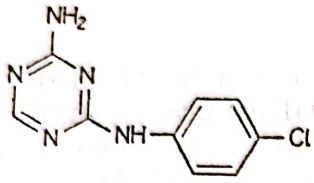
Prin înlocuirea restului etil-acriloil din *4* cu un rest *2*-tienoil rezultă acidul **Tienilic** *(Diflurex)* cu excelente proprietăți diuretice.

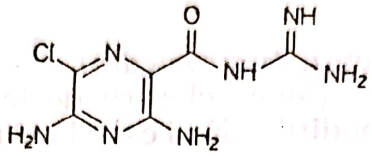
3.1.4. ALTE DIURETICE

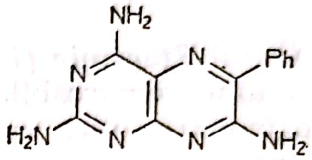
Deoarece eliminarea renală de electrolit este controlată parțial de Aldosteron, care acționează în sensul reabsorbției Na^+ și apei corespunzătoare, se poate acționa la nivel renal cu un compus de sinteză foarte asemănător, care să fie antagonist competitiv. Astfel, **Spironolactona**[a] *(Aldactone, Aldace, Spiroctan)* acționează doar în prezența Aldosteronului și mărește excreția de Na^+Cl^- cu reducerea eliminării K^+ și NH_4^+. Se folosește în hiperaldosteronism sau în asociație cu celelalte diuretice. Asemănător este **Canrenoatul de potasiu** *(Osyrol, Kaliumcan)* cu ciclul lactonic deschis.



Prin inhibarea HAD se obține, pentru unele produse, un efect de 40—80 ori mai puternic decât la teofilină. Substanțele cu asemenea acțiune au structură triazinică **(Clorazanil,** *Triazurol*) și se întrebuințează în edemele cardiace și cirotice. Se pare că acționează prin reducerea secreției HAD și micșorării sensibilității tubului distal la acest hormon. Asupra conținutului de potasiu se acționează cu **Amilorid** *(Moducrin*$^{+}$, *Modamin)* și **Triamteren** *(Teriam, Esiteren)* cu structură pirazinică, respectiv homopurinică, amine puternic bazice:







De remarcat că diureza normală este inhibată de multe clase de medicamente ca: anestezicele, sedativele, analgezicele și de un hormon natural: vasopresina (efect principal vasoconstricție).

4.

MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE

Medicamentele cardiovasculare au acțiune asupra inimii și vaselor sangvine. După efectul fiziologic, locul și modul de acțiune se sistematizează în: — cardiotonice, cu acțiune asupra miocardului; — antiaritmice și antifibrilante, care deprimă excitabilitatea miocardului; — dilatatori coronarieni, cu acțiune asupra arterelor coronare; și — vasodilatatori, care acționează direct sau prin intermediul sistemului nervos asupra musculaturii netede a vaselor periferice. Alte categorii de medicamente sunt destinate corectării calității și cantității lichidului circulant: coagulante, anticoagulante, venotonice, antidiabetice, înlocuitori de plasmă etc.

4.1. CARDIOTONICE

Preparatele cu efect cardiotonic refac potențialul metabolic și funcțional ai miocardului insuficient și restabilesc forța sa de contracție, în consecință și dinamica sanguină.

Insuficiența miocardică este primul stadiu al bolilor cardiace grave. Cu o medicație cardiotonică corectă se poate „purta" toată viața, permițând prelungirea activității profesionale. În această afecțiune miocardul (mușchiul inimii) nu mai reușește transportarea cantității normale de sânge din partea venoasă în cea arterială și astfel se creează un deficit de sânge în zona arterială și un excedent în cea venoasă.

Cardiotonicele folosite astăzi sunt glicozide extrase din unele specii de Digitalis și Strophantus (frunze — semințe, respectiv fructe). S-au găsit glucozide cardiotonice și în specii de Thevetia, Scilla maritima, Heleborus niger etc., dar unele încă nu s-au introdus în terapie.

Separarea principiilor active din materialul vegetal constă în extracția cu alcooli inferiori, evaporare, trecerea în fază apoasă a reziduului pentru defecare, evaporarea sau extragerea fazei apoase și recristalizarea glicozidului brut până la puritate farmaceutică. În comerț se găsesc preparate la diverse grade de puritate.

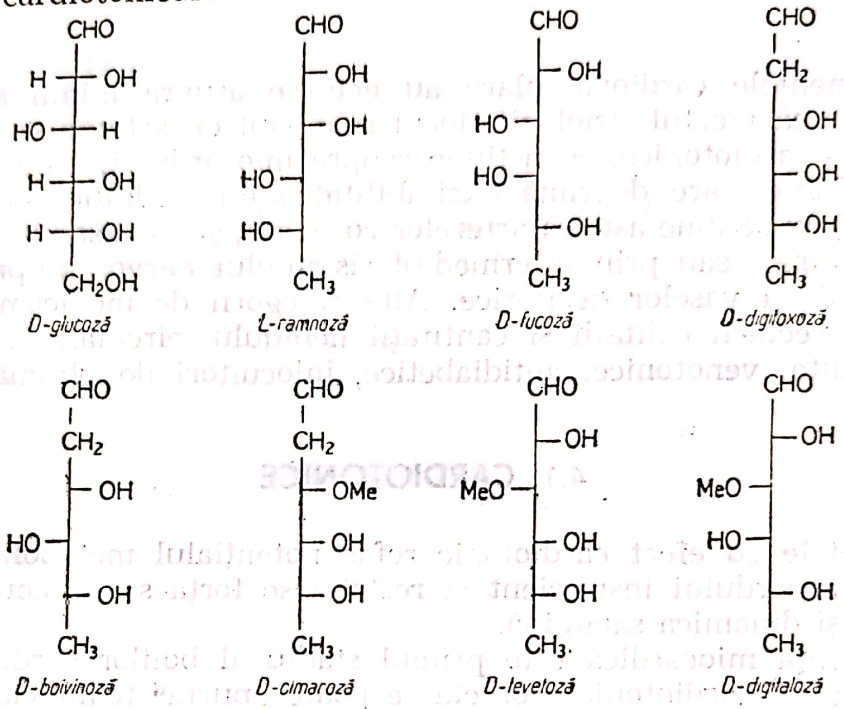
Aceste produse nu acționează asupra inimii sănătoase decât în doze toxice. Asupra miocardului insuficient acționează cu atât mai eficient cu cât miocardul este mai afectat de insuficiență, prin aceasta restabilind forța contractilă și debitul de sânge pompat. Au efecte secundare asupra vaselor (măresc tensiunea arterială) și prezintă o ușoară activitate diuretică.

În plante, glucozidele cardiotonice se află alături de saponine, zaharuri etc. care, deși nu au activitate cardiotonică, o potențează.

Scanned with OKEN Scanner

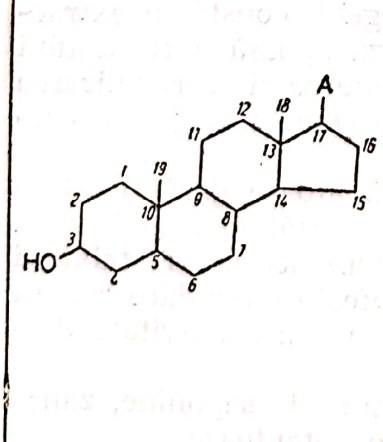
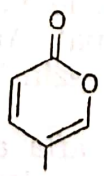
Un astfel de glucozid este format dintr-un lanț polizaharidic și o genină (aglicon). Activitatea depinde atât de structura polizaharidică cât și de genină ca un întreg, deoarece atât polizaharida cât și genina luate individual, sunt inactive.

Catena polizaharidică este formată din aldohexoze, legate în *1,4*, unde, alături de glucoză, se găsesc monozaharide specifice, rar întâlnite în natură, de structură *6*-desoxi (*L*-ramnoză, *D*-fucoză), *2,6*-bisdesoxi (*D*-digitoxoză, *D*-boivinoză), *3,6*-bisdesoxi-*3*-metoxi (*D*-cimaroză, *D*-tevetoză, *D*-digitaloză) etc., existând aproape 20 de astfel de monozaharide, numărul, succesiunea și structura lor fiind esențială pentru intensitatea de acțiune a cardiotonicului.



TABELUL 4.1.

Structura principalelor genine

A	*Genina*	*Pozițiile* OH	*Alți radicali*
	Digitoxi-genină	*3,14*	
	Gitoxi-genină	*3,14,16*	
	Digoxi-genină	*3,14,12*	
	Gitaloxi-genină	*3,14*	*16*-OCHO
	Diginati-genină	*3,14,16,12*	
	Strofantidină K	*3,14,5*	*19*-CHO și *19*-CH_2OH
	Strofantidină G (Oubagenină)	*3,14,1,5, 11,19*	
	Scilarenină	*3,14*	Δ^4
	Bufogenină	*3*	*14,15*-epoxi

TABELUL 4.2.

Glucozizi cardiotonici

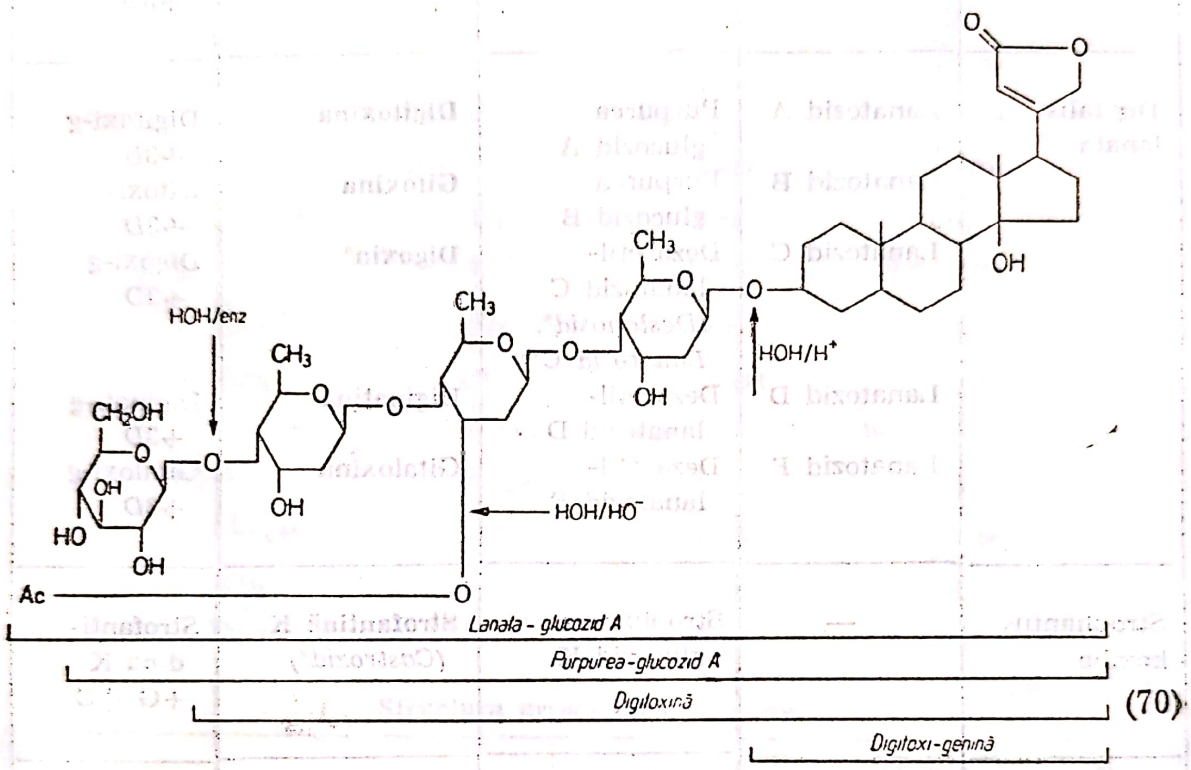
Planta —Extr.→	Glucozid primar acilat —HO⁻/HOH, −AcOH→	Glucozid primar —Enz/HOH, −G→	Glucozid secundar —H⁺/HOH→	Aglicon și monozaharide
Digitalis purpurea *(Digitalis*)*	—	Purpurea glucozid A Purpurea glucozid B Glucogitaloxina	**Digitoxina** *(Digitalină*)* **Gitoxina** *(Gitalin)* **Gitaloxina**	Digitoxi-g +3D Gitoxi-g +3D Gitaloxi-g +3D
Digitalis lanata	Lanatozid A Lanatozid B Lanatozid C Lanatozid D Lanatozid F	Purpurea glucozid A Purpurea glucozid B Dezacetil-lanatozid C *(Deslanosid*, Lanatosid C*)* Dezacetil-lanatozid D Dezacetil-lanatozid F	**Digitoxina** **Gitoxina** **Digoxin*** Diginatina Gitaloxina	Digitoxi-g +3D Gitoxi-g +3D Digoxi-g +3D Diginati-g +3D Gitaloxi-g +3D
Strophantus kombe	—	Strophantus glucozid K	**Strofantină K** *(Castrozid*)*	Strofantidină K +G +C
Strophantus gratus	—	Strophantus glucozid G	*Strofantină G* **(Strophantină*)**	Strofantidină G +R
Scilla maritima (var. alba)	—	Glucoscilarenina A	**Proscillaridin***	Scilarenină +R
Urginea maritima (var. alba)	—	Metil-glucoscilarenin	O-metil-proscilaridin *Clift*	Scilarenină +⁴O-metil-R

Legendă: G — glucoză; D — Digitoxoză; C — cimaroză; R — ramoză; g — genină.

Scanned with OKEN Scanner

Geninele au o structură steroidă (ciclopentan-perhidro-fenantrenică) cu ciclu nesaturat lactonic de 5 sau 6 atomi în poziția *17*. Prin saturarea ciclului lactonic activitatea cardiotonică se anulează. În pozițiile *1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 15, 16, 19* sunt grefate grupe hidroxilice, o constantă prezentă fiind cele din *3* și *14*. Structura principalelor genine este dată în tabelul 4.1.

Glucozidele din Digitalis purpurea conțin digitoxi-, gitoxi- și gitaloxigenine legate de un rest polizaharidic format din 3 digitoxoze și o glucoză, iar cei din Digitalis lanata mai au două genine noi digoxi- și diginati-genina și o grupă acetil pe una din digitoxoze. Valoare comercială au doar cei trei glucozizi ai Digitalis purpurea și primii trei ai Digitalis lanata.



(70)

Gruparea acetil a lanatozizilor se poate hidroliza în mediu alcalin când rezultă structura purpureo-glucozizilor. Monozaharida terminală din lanțul polizaharidic, de obicei glucoza, se scindează sub acțiunea unei enzime tipice (digitalinază, digilanidază, digipurpuridază) cu formarea glucozidului secundar, preferat terapeutic celorlalte forme. Prin hidroliza acidă a acestuia se obțin monozaharidele și agliconul fără acțiune cardiotonică. Produsele obținute în urma acestor transformări sunt date în tabelul 4.2 împreună cu preparatele farmaceutice cărora le stau la bază.

Din Digitalis purpurea se obțin preparate galenice brute prin mărcinarea fină a frunzelor *(Digitalis*)*, prin extracția pulberii cu alcool 75% (Tinctura Digitalis*) sau extracție cu apă caldă (Infuzie de Digitalis*). Extracția cu alcool 95% este mai puțin eficientă (1/3 din glucozizii totali și 1/4 din digitoxina conținută) decât cea cu alcool 75% (2/3 din glucozizii totali și 1/2 din digitoxină). Extractul cu alcool 75% conține însă și enzimele specifice degradării glucozizilor, ceea ce face ca activitatea cardiotonică a unui asemenea extract să scadă cu 20% anual.

Scanned with OKEN Scanner

Astăzi se aplică preferențial glucozizii purificați deoarece preparatele care-i folosesc au activitate constantă în timp, iar pulberile și tincturile trebuie dozate periodic biologic și se condiționează funcție de activitatea găsită. Pulberea se supune extracției cu metanol sau etanol, se evaporă solventul sub vid, se diluează concentratul cu apă, se face defecarea cu $Pb(AcO)_2$ și se elimină excesul de Pb^{2+} cu sulfat, apoi din faza apoasă se extrag glicozizii primari cu cloroform, în cantitate mai mare Purpurea glucozid A și B. Prin hidroliză enzimatică cu digitalinază rezultă glucozizii comerciali: **Digitoxina** (70, *Digitalin**), **Gitoxina** *(Gitalina)* și **Gitaloxină** *(Cristaloxin)*.

Din Digitalis lanata se separă cinci glucozizi din care trei au frecvente aplicații terapeutice (A, B și C). Sunt monoacetilați în lanțul trigitoxozic. Au acțiune de 3—5 ori mai puternică și o latență de 3—4 ori mai scurtă decât cei din Digitalis purpurea, dar sunt mai instabili la cald și la hidroliză enzimatică. Prin hidroliza grupei acetil dau purpurea-glucozizii A și B și *Desacetil-lanatozid C* (**Deslanozid***, *Lanatosid C**). Prin hidroliza enzimatică a acestora rezultă cele mai folosite cardiotonice pure: digitoxina, gitalina și digoxina. **Digoxin*** este cel mai tolerat medicament din această serie, drept care se folosește și în pediatrie. Excelenta maniabilitate a făcut ca majoritatea noilor cardiotonice să se bazeze pe digoxină. Se preferă utilizarea **Deslanozid*** și **Digoxin*** datorită unei remarcabile siguranțe în aplicare: în cazul supradozării tulburările sunt trecătoare datorită eliminării rapide din organism a glucozidului. Prin hidroliza enzimatică a lanatosid A rezultă acetil-digitoxina *(Nidacil*)*. Locul ei este luat astăzi de desgluco-lanatozidul C acetilat la ^{3}OH-ul digitoxozei terminale (**α-Acetildigoxin,** *Sandolanid*) sau la ^{4}OH (**β-Acetildigoxin,** *Digilateral*). Prin metilarea ^{4}OH al aceleiași digitoxoze din Digoxină rezultă **Metildigoxin** *(Lanitop)*.

Din Strophantus kombe se extrage un glucozid, care după hidroliză enzimatică dă Strofantină K *(Castrosid*)*, iar Strophantus gratus dă Strofantozid G **(Strofantină*, Ouabaina).** Aceste produse acționează foarte prompt, dar scurt timp în toate formele de insuficiență cardiacă. Produsul brut este conținut în tinctura de Strofanat.

Din Scilla maritima (var. alba) se separă un glucozid și se scindează enzimatic cele două molecule din lanțul oligozaharidic pentru a da **Proscilaridin,** care conține o singură moleculă de ramnoză în poziția *3* a scilaridinei. Din Urginea maritima se separă la fel **Metilproscilaridin** *(Clift)* în care hidroxilul ramnozei este metilat.

Nu există un tratament standard cu cardiotonice, totul depinde de starea miocardului și experiența medicului. De obicei se administrează o doză de atac de 2 mg digitoxină și apoi o doză de întreținere de 0,5 mg/zi toată viața. Din păcate indicele terapeutic este foarte mic: doza eficace este 40% din cea letală, iar cea toxică 60% din cea letală ($IT=DL_{50}/DE_{50}=2{,}5<10$), adică o doză dublă poate conduce la moarte. Intoxicația se manifestă prin tulburări digestive (vome, diaree), halucinații, tulburări de vedere. Ca antidot se administrează EDTA care chelatizează Ca^{2+} eliberat de cardiotonice, excitant pentru miocard. De altfel, sărurile de calciu (gluconat sau clorură) potențează cardiotonicele, iar administrarea lor i.v. la un pacient digitalinizat duce sigur la sfârșit letal.

Scanned with OKEN Scanner

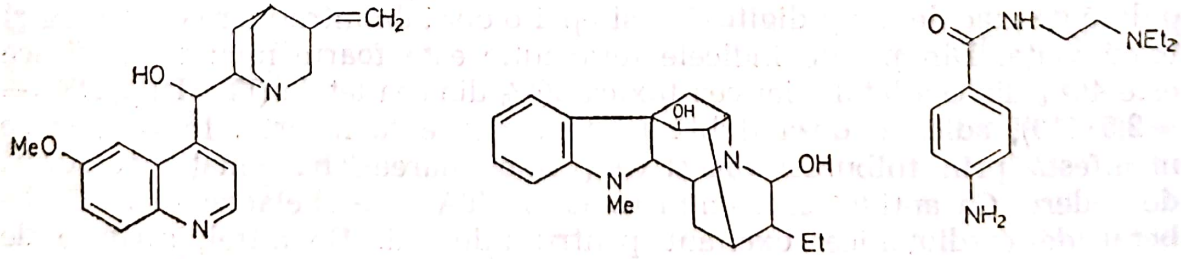
4.2. ANTIARITMICE ȘI ANTIFIBRILANTE

Aritmia și fibrilația sunt anomalii în funcționarea cordului caracterizate printr-o perioadă de bătăi rapide cu început și sfârșit brusc, care se datoresc descărcărilor asincrone în fibrilele cardiace.

Pentru normalizarea ritmului cardiac cel mai eficient mijloc și singurul eficace în timp este regularizarea instantanee prin șocurile electrice ale unui stimulator cardiac. Din motive economice marea majoritate a bolnavilor se tratează cu produse chimice naturale sau de sinteză cu activitate antiaritmică și antifibrilantă, care deprimă excitabilitatea miocardului.

Medicamentele din această categorie se sistematizează după modul de acțiune în trei clase și anume: — de tip chinidinic, care scad viteza de depolarizare a miocardului și măresc timpul dintre contracții (chinidina, ajmalina, sparteina, procainamida); — de tip β-adrenolitic și spasmolitic ce acționează asupra reglării vegetative a cordului; și — medicamente ce prelungesc durata potențialului de acțiune (Xilina*, Fenitoin*) și scad astfel ritmul cardiac. Efectele generale ale acțiunii acestor tipuri de medicamente sunt: mărirea timpului de repaus la dublu, încetinirea transmisiei influxului nervos în mușchiul cardiac și scăderea ritmului cardiac.

Chinidina *(Cardioquin)* este prototipul antiaritmicelor, izomerul dextrogir al chininei. Chinina are un slab efect antiaritmic, în timp ce chinidina este un bun antimalaric. Deși s-a pus la punct sinteza totală a chininei și chinidinei, acestea se obțin din scoarța arborelui de Chincona (de China) pe cale extractivă. Coaja poate avea un conținut de 1—4% chinidină. Prin percolare cu etanol 70%, randamentul extracției alcaloizilor este 70—75%, iar cu un adaos de 1% HCl randamentul crește la 91—95%. Apar însă degradări oxidative ale taninurilor, degradări ce afectează și conținutul de alcaloizi (chinină-chinidină și derivații lor demetoxilați, cinconina-cinconidina). Acidularea cu 1% HCOOH evită acest neajuns și se folosește cel mai adesea: extracția durează 20—25 minute sau, sub acțiunea ultrasunetelor, chiar mai puțin. Un contact prelungit cu soluția alcoolică acidă inactivează extractul. S-au făcut încercări de extracție cu apă acidulată (HCl sau H_3PO_4), când s-au extras până la 90% din conținuturile de alcaloizi, dar este necesară evaporarea în continuare a unor mari cantități de apă (75 kg/kg extract uscat primar) și, în plus, la concentrare sunt inerente masive inactivări. Defecarea concentratului are loc la simpla încălzire pentru evaporare. Din extractul uscat se separă și purifică alcaloizii individuali. Dintre aceștia chinidina și cinconidina sunt buni antiaritmici.

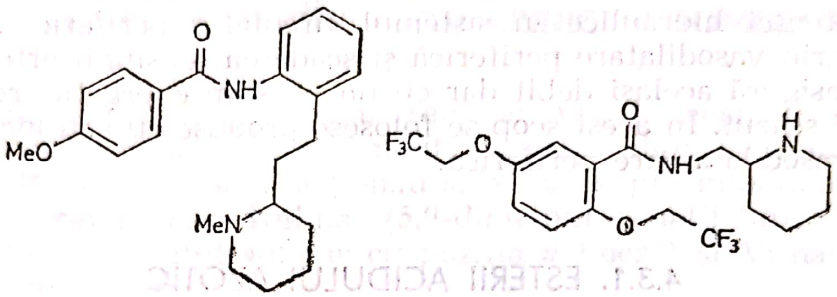


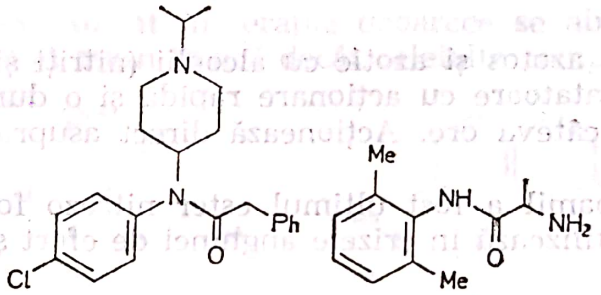
Ajmalina naturală *(Cardioritmin)* se extrage din Rauwolfia vomitoria și este asemănătoare structural reserpinei. Are efecte tranchilizante slabe și antiaritmice similare chinidinei, dar de intensitate mai mică. Acțiunea crește la N-propilarea azotului piperidinic (**Prajmalium**).

Scanned with OKEN Scanner

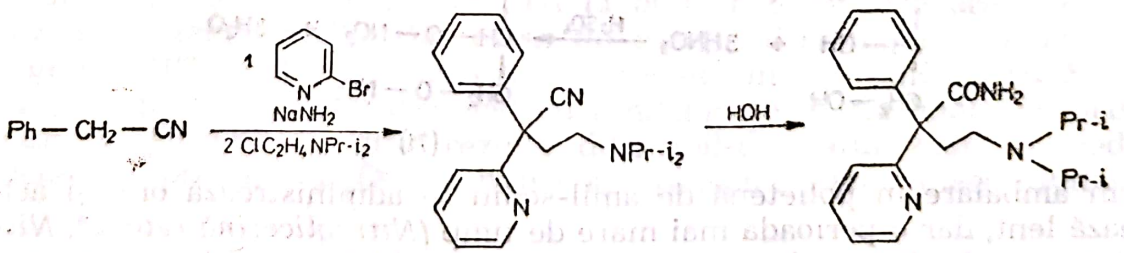
Procainamida este clorhidratul *p*-amino-N(β-dietilamino-etil)benzoil-amidei. Are efecte de tip chinidinic, dar mai puțin pronunțate și se folosește în locul acesteia în cazurile de intoleranță specifică; este mai puțin toxică decât chinidina. Se obține prin condensarea clorurii de *p*-nitrobenzoil cu N,N-dietil-etilendiamină apoi reducere catalitică.

Pe tipul Procainamidei și Lidocainei s-a dezvoltat o clasă de aritmice amidice blocatoare ale „canalelor de sodiu" din miocard. **Encainid** *(Enkaid)*, **Flecainid** *(Flecain)* și **Lorcainid** *(Remivox)* sunt amide benzoice, iar **Tocainid** *(Xylotocan)* este amidă propionică.





Din categoria secundă, a produselor de reglare pe cale vegetativă, se folosesc β-blocatori adrenergici **(Metipranolol, Bupranolol, Nadoxolol)**, adrenolitice imidazolinice **(Cibenzolin)**, spasmolitice **(Ipratropium, Bretilium, Disopiramid)** etc. Acesta din urmă se obține pe aceeași cale ca și celelalte spasmolitice de sinteză. **Disopiramid,** *2*-fenil-*2*(piridil-*2*-)-*4*-diizopropilamino-butirilamida, se obține prin condensarea succesivă a cianurii de benzil cu *2*-brom-piridina și clorura de dialchilamino-etil în prezența amidurii în solvent aprotic la cald, apoi hidroliza blândă cu acid sulfuric concentrat la rece a grupei cian:



4.3. DILATATORI CORONARIENI

Miocardul este mușchiul ce efectuează cel mai mare lucru mecanic în organism, aceasta pe baza unui metabolism oxidativ. Oxigenul îl primește din sângele arterial al vaselor coronariene, din care se extrage

70—90% din oxigenul conținut, în timp ce alți mușchi abia consumă 30—50%.

Insuficiența coronariană este caracterizată de aportul de oxigen insuficient, față de consum, la nivelul miocardului. Din cauza lipsei de oxigen (anoxemie) apare durerea caracteristică crizelor de anghină pectorală.

Dilatatorii coronarieni acționează în diversele forme ale insuficienței coronare (anghină pectorală, sindrom intermediar, infarct miocardic) prin dilatarea vaselor coronariene și, la aceeași presiune aortică, aduc în miocard mai mult sânge oxigenat prin scăderea rezistenței hidraulice. A doua posibilitate este reducerea nevoilor de oxigen ale miocardului prin scăderea rezistenței hidraulice în sistemul circulator periferic. Aceasta se realizează prin vasodilatare periferică și scăderea tensiunii arteriale, când miocardul asigură același debit dar cu un consum energetic, respectiv de oxigen, mai scăzut. În acest scop se folosesc produse cu acțiune antihipertensivă și vasodilatatoare periferică.

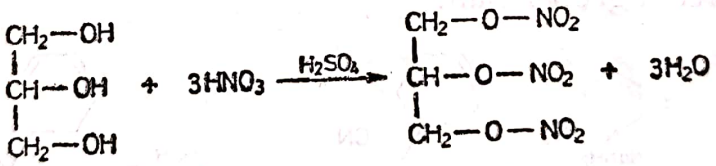
4.3.1. ESTERII ACIDULUI AZOTIC

Esterii acidului azotos și azotic cu alcoolii (nitriți și nitrați de alchil) au acțiune vasodilatatoare cu acționare rapidă și o durată în timp de la câteva minute la câteva ore. Acționează direct asupra mușchilor netezi ai vaselor.

Azotitul de izoamil a fost ultimul ester nitrozo folosit. Are acțiune 2—3 minute, se utilizează în crizele anghinei de efort și spasmele arterei centrale retiniene.

Nitrații poliolilor au de asemenea acțiune promptă (2—3 minute). Se absorb foarte ușor prin mucoasa bucală ceea ce permite o administrare sublinguală. La administrare orală se absorb mai încet, dar au acțiune de 1—6 ore, din care cauză se folosesc atât în crizele de anghină pectorală cât și preventiv.

Trinitratul de glicerină (71, *Nitroglicerina*, Trinitrin, Nitromint*) se obține din glicerină de înaltă puritate, sub 30°C, cu un amestec sulfonitric de 41% HNO_3, 58% H_2SO_4 și 1% H_2O, în reactoare cu amestecare perfectă și flux continuu, urmată de decantare, separare și spălare.

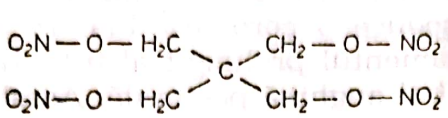


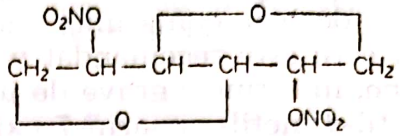
(71)

Prin ambalare în polietenă de amil-sodiu se administrează oral și acționează lent, dar o perioadă mai mare de timp *(Nitroglicerină retard*, Nitromint retard)*. Este cel mai folosit coronaro-dilatator, acțiunea apare la 1—2 minute de la administrare și durează circa 30 minute. La administrare locală cutanată ca unguent dilată venele, care devin proeminente, și se ușurează administrarea i.v. a medicamentelor. O acțiune mai îndelungată, de circa 8 ore, au **tetranitratul de pentaeritrită** *(Nitropector*, Pentalong)*, **mononitratul izosorbidei** *(Monicor, Isosorbid, Mononitrat, Monosorb)* și dinitratul acesteia **(Isosorbid dinitrat,** *Romisodin*, Isodinit, Isoket)*. Izosorbita este *1,4; 3,6*-dianhidro-sorbitanul obținut la deshidrata-

Scanned with OKEN Scanner

rea termică a sorbitolului la circa 180°C. Mai puțin se folosesc nitrații eritritei *(Cardilat)* și manitolului.

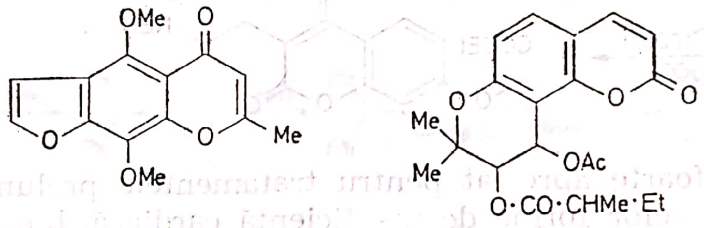




4.3.2. DERIVAȚI CROMONICI, CUMARINICI ȘI HOMOPURINICI

În semințele unei plante mediteraniene Ami visnaga, utilizată de secole pentru proprietățile de spasmolitic renal și diuretic s-au descoperit și separat câțiva compuși ce acționau selectiv asupra musculaturii netede a vaselor coronariene: Kelina (*5,9*-dimetoxi-*2*-metil-furo[*2,3*-g]cromona), Visnagina (derivatul similar cu poziția *9* liberă) și Visnadina (structură piranocumariană).

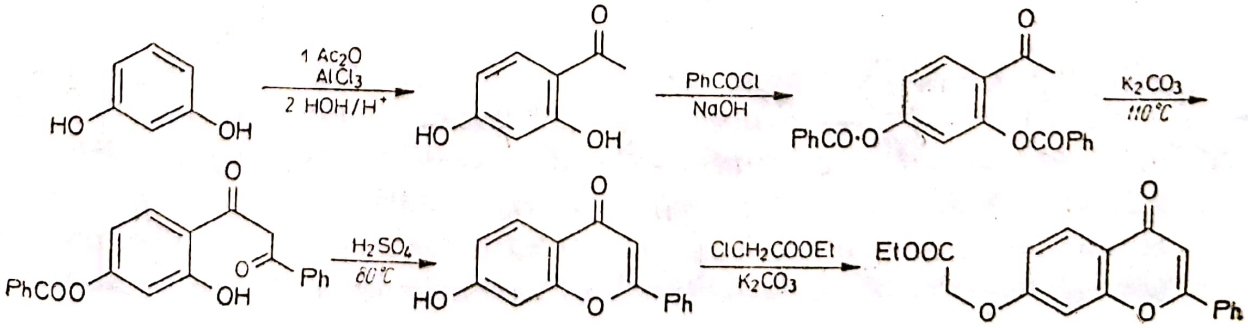
Doar Kelina s-a utilizat în terapie deoarece se absoarbe rapid și se elimină lent, este mai puțin toxică decât celelalte componente ale extrac-



tului și are efect de relaxare a musculaturii netede. În doze mici este un vasodilatator coronarian mai slab ca trinitratul glicerinei, dar mai puternic decât papaverina și teofilina, iar în doze mari devine bronhodilatator și relaxează mușchii intestinelor, uretrelor, uterului.

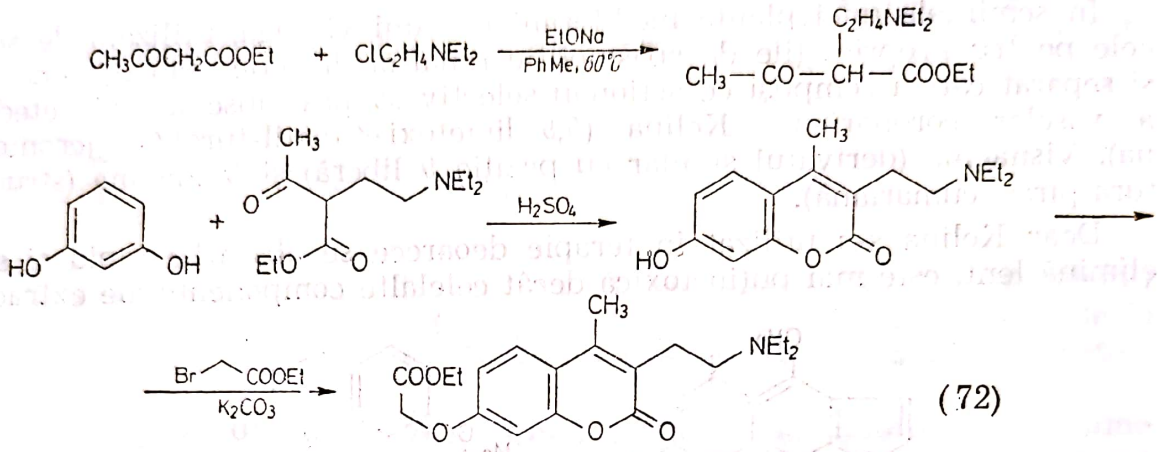
Pe baza acestui model natural s-au sintetizat compuși cu structură mai simplă cromonică, benzofuranică și cumarinică la care proprietățile vasodilatatoare s-au păstrat.

Printr-o sinteză tipică se obține flavon-7-oxiacetat de etil (**Efloxat,** *Oxiflavil*, Recordil*). În nitrobenzen la 50°C rezorcina se acetilează cu Ac_2O în prezența $AlCl_3$. Din masa de reacție descompusă cu amestec apă-gheață-HCl se trece dihidroxi-acetofenona în faza apoasă cu NaOH 10% și se precipită în mediu acid cu randamente foarte bune. În mediu alcalin cu PhCOCl la 20°C rezultă dibenzoil-derivatul, care în mediu toluenic în prezența K_2CO_3 anhidru se transpune, iar în acid sulfuric



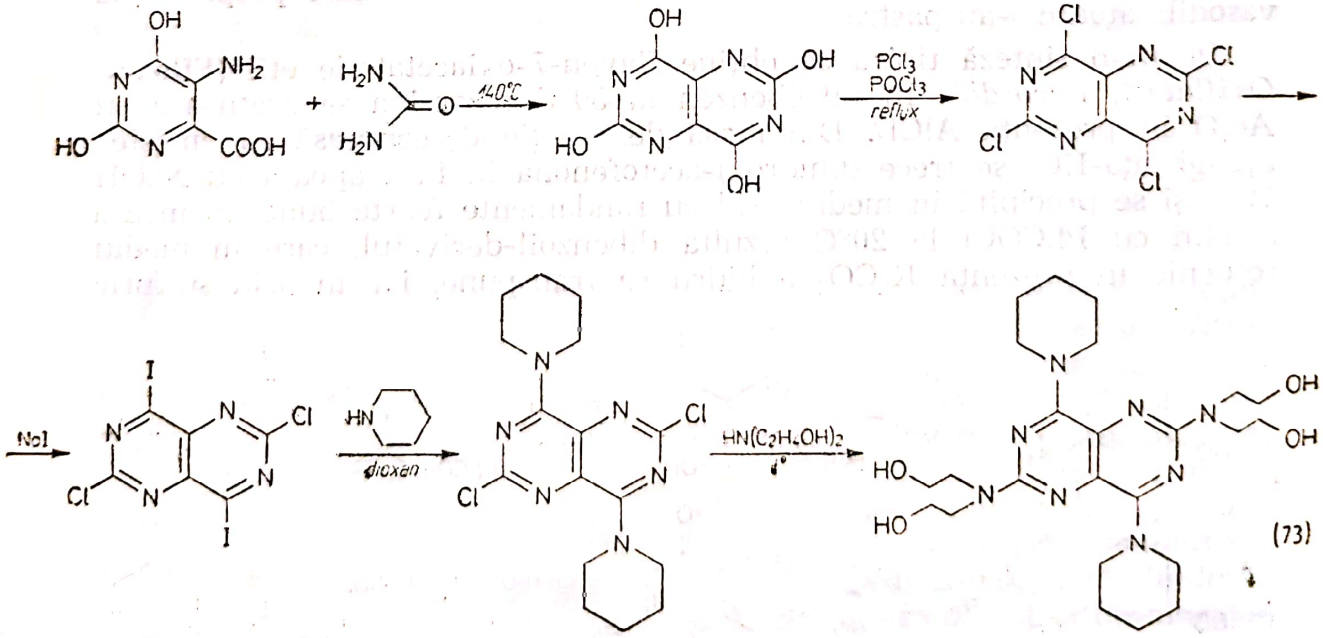
concentrat ciclizează. 7-Hidroxi-flavona cu ester monocloracetic în acetonă cu K_2CO_3, în condiții anhidre conduce la 7-flavon-oxiacetat de etil.

Mult mai specific decât acesta acționează **Carbocromen*** (72, *Intensain*), un derivat cumarinic, care produce o coronaro-dilatare de circa 2 ore și care este recomandat în tratamentul prelungit al tulburărilor coronariene, în formele grave de infarct și anghină pectorală. Acest 3-dietil-amino-etil-4-metil-cumarin-7-oxiacetat de etil se sintetizează pe calea generală pentru cumarinele 4-metilate prin condensarea esterului acetil-acetic corespunzător cu fenolul în prezența agenților de condensare ($ZnCl_2$, H_2SO_4, H_3BO_3, etc.), iar grupa OH liberă se alchilează cu derivat monohaloacetic:



(72)

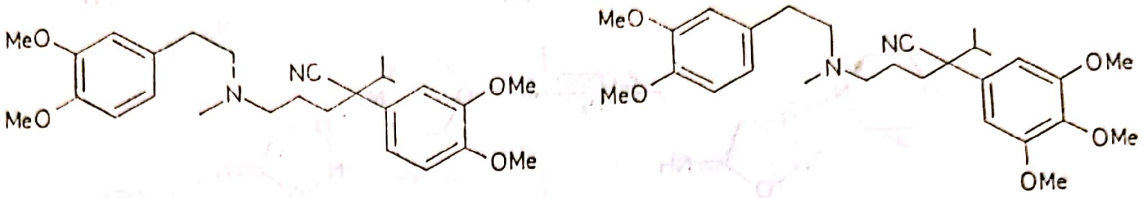
Un produs foarte apreciat pentru tratamentele prelungite (de întreținere) ale diverselor forme de insuficiență cardiacă, bine tolerat de organism, care produce rărirea crizelor și permite reluarea activității normale a bolnavilor este **Dipiridamolul** (73, *Persantin**) cu schelet purinic și 4 atomi de azot de bazicitate mare. Se prepară din tetra-hidroxi-homopurină transformată în tetra-clor-derivat și condensat succesiv cu dietanol-amină și piperidină:



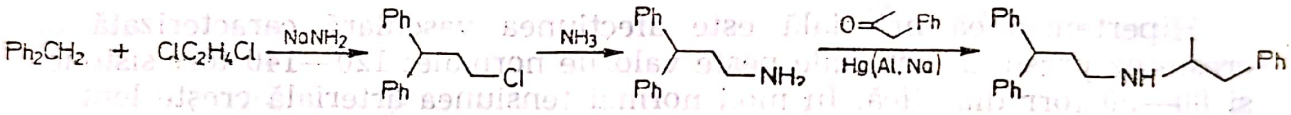
(73)

4.3.3. FENIL- ȘI DIFENIL-ETILAMINE

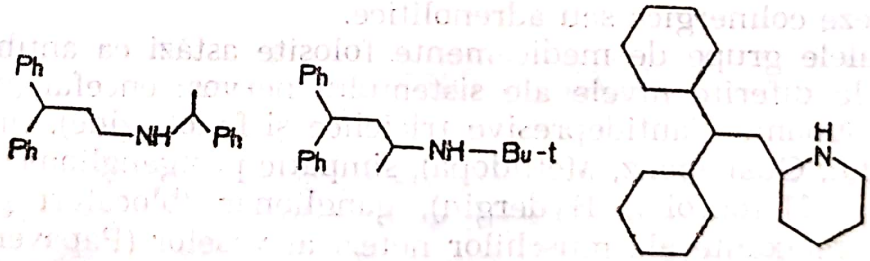
Aceste amine sunt blocatori ai canalelor calciului și au efect antianghinos, antihipertensiv și coronarodilatator. **Verapamil** *(Isoptin*, Cordilox)* și **Galopamil** *(Procorum)* sunt veratrilamine substituite la azot. Se obțin prin alchilarea succesivă cu clorură de *3*-brom-propil a N-metil-veratrilaminei și a nitrilului izopropil-veratric.



Prenilamina *(Agozol*)* este N(*3,3*-difenilpropil)-α-metil-fenetilamină, un α-adrenolitic general utilizat în tulburările de circulație cerebrală, în anghina pectorală pe fond de scleroză coronariană și după infarct miocardic. Mărește debitul cardiac și pe cel coronar, fără a solicita un efort suplimentar. Se prepară din difenil-propil-amină prin condensare cu fenil-acetonă în condiții reductive (catalitic, amalgam de sodiu, $NaBH_4$):



Structuri și aplicații similare au și alți derivați antagoniști ai calciului: **Fendilin** *(Sensit)*, **Terodilin** *(Mictrol)* și **Perhexilin** *(Pexid)*, care se pot sintetiza similar.

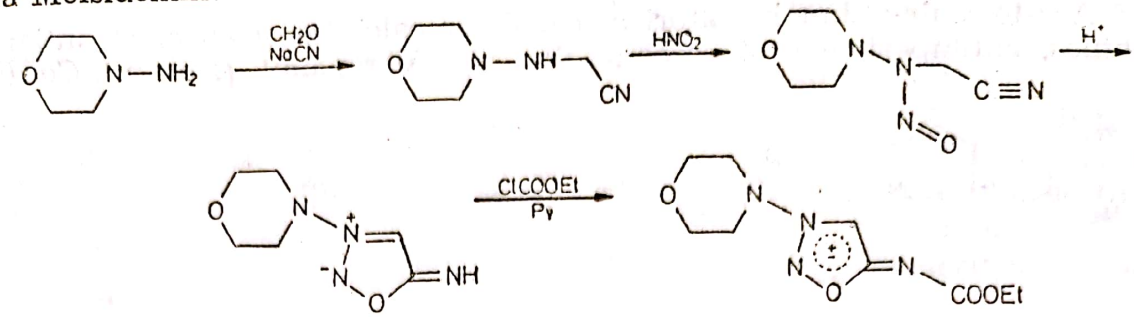


4.3.4. SIDNON-IMINE

Sunt produse recente, bazice, cu aplicații și în terapia anghinei. Derivați de sidnonă, (ciclu aromat *1,2,3*-oxadiazolic) sunt *3*-morfolino-sidnon-imina **(Linsidomin)** și etoxi-carbonil-derivatul său **(Molsidomin,** *Corvasal*). Se prepară din amino-morfolină, care la 20°C cu CH_2O și NaCN dă ciano-metil-derivatul. Prin nitrozare în fază apoasă cu HNO_2 format in situ se obține un nitrozoderivat care ciclizează în MeOH/HCl la rece

Scanned with OKEN Scanner

la clorhidratul iminei. Aceasta cu cloroformiat în piridină reacționează la Molsidomin:



În tratamentul anghinei pectorale se mai folosesc inhibitori de mono-amino-oxidază **(Nialamid),** blocatori ai receptorilor β-adrenergici din miocard cu efect de lungă durată (Propranolol*), vasodilatatori slabi de tipul bazelor xantinice (Miofilin*), nutritivi cu efect vasodilatator coronarian ca acidul adenozin-trifosforic *(Triphosadenin, Fosfobion*)* și multe alte produse cu efect antianghinos.

4.4. ANTIHIPERTENSIVE

Hipertensiunea arterială este afecțiunea vasculară caracterizată de creșterea presiunii arteriale peste valorile normale: 120—140 torr sistolică și 80—90 torr diatolică. În mod normal tensiunea arterială crește lent cu vârsta. Atunci când aceasta crește rapid indicând un sindrom îngrijorător se intervine cu medicamente antihipertensive, care să reducă debitul cordului sau să dilate vasele periferice și să scadă rezistența vasculară.

Prin relaxarea mușchilor netezi ai vaselor sanguine, presiunea arterială scade. Sistemul nervos parasimpatic are efect vasodilatator și hipotensiv, ceea ce face ca în hipertensiune și tulburări vasculare periferice să se utilizeze colinergice sau adrenolitice.

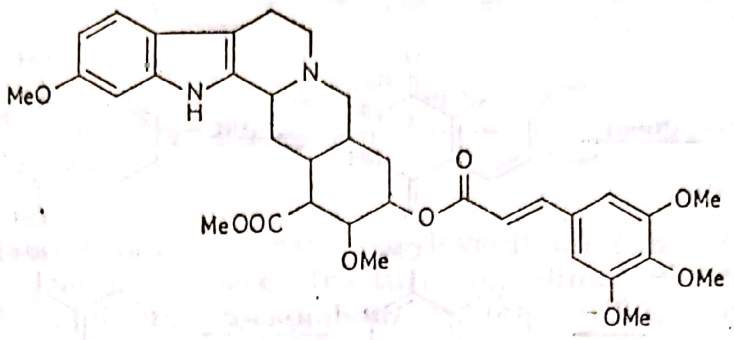
Principalele grupe de medicamente folosite astăzi ca antihipertensive acționează la diferite nivele ale sistemului nervos: encefal (barbiturice), bulb și hipotalamus (antidepresive triciclice și fenotiazine), simpatic central (Clonidin, Guanabenz, Metildopa), simpatic postganglionar (Reserpina, Guanetidina, Metoprolol, Hydergin), ganglionar (blocatori ganglionari). Altele sunt relaxante ale mușchilor netezi ai vaselor (Papaverina, Hidralazin), inhibitoare ale transportului calcic membranar (Nifedipin, Verapamil), inhibitoare ale sintezei angiotensinei II (Captopril).

4.4.1. PRODUSE NATURALE

Se folosesc alcaloizii separați din speciile de Rauwolfia și Vinca. Principalul alcaloid separat din prima familie este **Reserpina** *(Raunervil*, Hiposerpil*)* cu acțiune adrenolitică și psihosedativă. Se folosește în hipertensiuni moderate generate de surescitări ale SNC (emoție, stări de groază etc.). Are proprietatea de a reduce concentrația noradrenalinei și serotoninei în SNC. Efecte și utilizări similare au și **Rescinamina** *(Deten-*

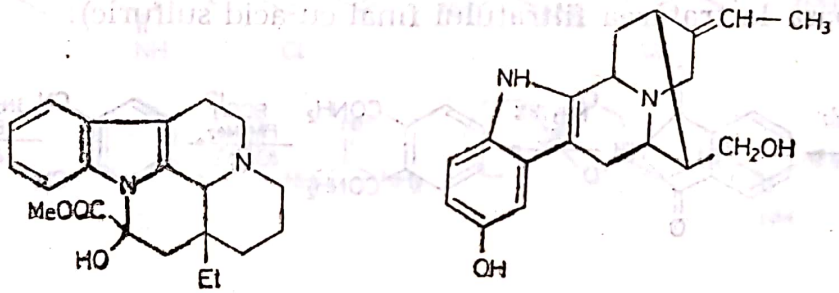
Scanned with OKEN Scanner

sitral), care nu mai este un ester galic ci trimetoxi-cinamic, **Diserpidin** *(Harmonyl, 11*-desmetoxi-reserpina), și pulberea de Rauwolfia serpentina *(Raudixin* și *Rauzid).*



Alcaloizii din ergot au efect vasodilatator și se folosesc frecvent ca antihipertensivi ca atare (**Ergotamin,** *Gynergen*) sau, mai bine, după hidrogenare în 9—10 *(Hydergin, Neocristepin, Sermion*).*

În tulburări circulatorii cerebrale subacute și cronice se folosește **Vincamina*** din Vinca minor, cu acțiune protectoare și trofică cerebral, un antihipertensiv moderat și **Raupin** *(Diuraupur+)* din Rauwolfia, cu structură asemănătoare reserpinei.

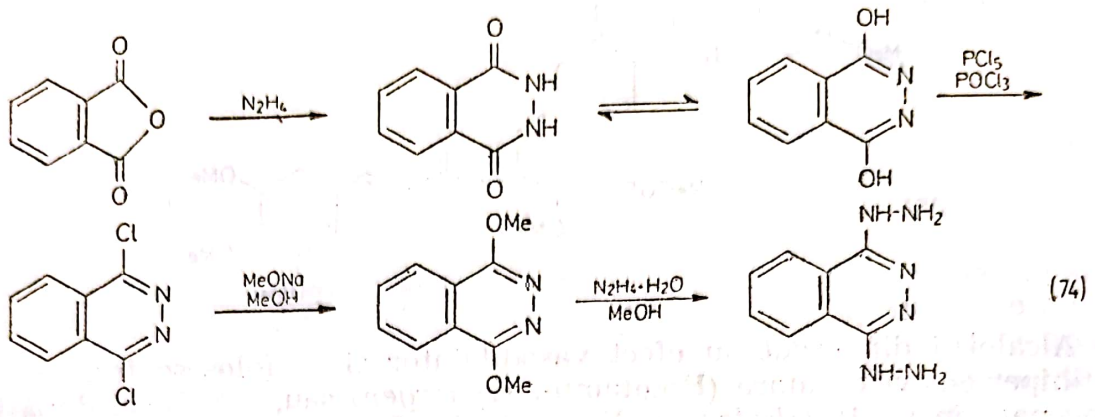


4.4.2. FTALAZINO-HIDRAZINE

Sunt primele medicamente de sinteză care au dat rezultate în hipertensiune. Acțiunea lor vasodilatatoare periferică se instalează lent și progresiv. Dihidrazino-ftalazina este cunoscută ca **Dihidralazin** *(Hipopresol*,* 74). Are un efect lent dar durabil de scădere a rezistenței arterelor periferice. Rezultă din anhidridă ftalică, care se transformă în dihidrazidă, grupele OH ale formei lactimice cu $POCl_3$ sau PCl_5 se transformă în Cl, iar acesta cu metoxid trece într-un derivat, care reacționează ușor cu hidratul de hidrazină.

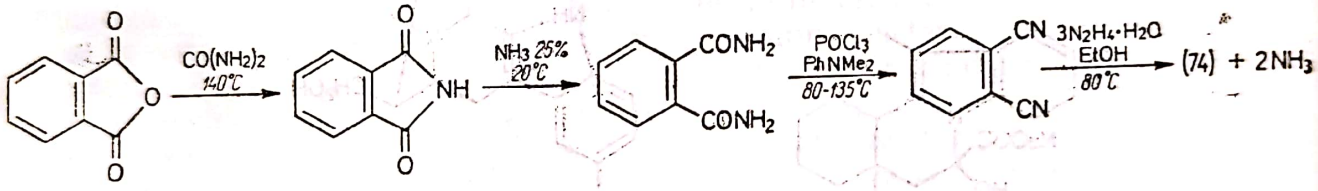
Sinteza industrială evită această sinteză, dezavantajoasă prin numărul mare de faze și consumul exagerat de hidrat de hidrazină scump. Se apelează la reacția directă a ftalodinitrilului în soluție alcoolică la reflux cu hidrat de hidrazină, când *1,4*-dihidrazino-ftalazina rezultă ca o substanță brută, care după decolorare și recristalizare se poate folosi drept produs farmaceutic (randament 55%). Dinitrilul rezultă pe calea diamidei sale: la topirea cu uree a anhidridei ftalice la 140°C printr-o reacție energică

sub degajare de CO_2, rezultă imida ftalică, care se transformă în diamidă cu soluție apoasă amoniacală la 20°C timp de 20—24 h în fază heterogenă. Deshidratarea acesteia se face cu $POCl_3$ în prezența dimetil-anilinei într-o reacție exotermă, care se amorsează la 80°C și care ridică tempe-



(74)

ratura masei de reacție până aproape de 140°C în ciuda răcirii exterioare. La turnare în apă cu gheață precipită ftalodinitrilul albastru cu randament de 75% față de amidă. Rentabilizarea procesului depinde de recuperarea dimetilanilinei (după neutralizarea filtratului prin decantare și antrenare cu vapori de apă) și hidrazinei (sub formă de sulfat greu solubil în fază apoasă la tratarea filtratului final cu acid sulfuric):



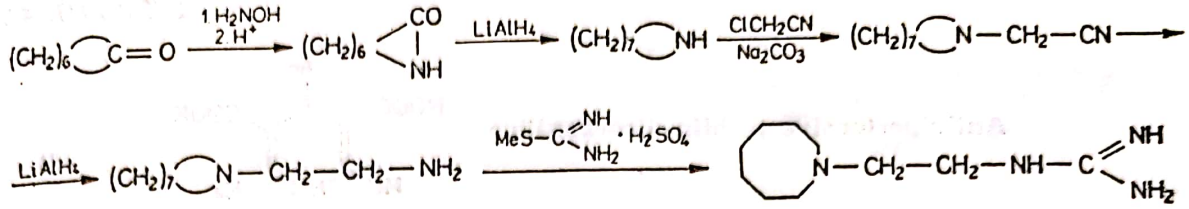
În asociere cu reserpina se obține un efect sinergetic: *Hipazin** este un antihipertensiv cu acțiune de lungă durată, care se instalează lent, cu slabă acțiune sedativă asupra SNC, ce conține sulfatul de dihidralazină și reserpină.

Derivați monohidrazino-ftalazinici au acțiuni similare. Sunt cunoscute **Hidralazin** *(Trepres)* și **Picodralazin** *(Devalen⁺)*. În poziția 4 au în locul restului hidrazinic H, respectiv 4-piridil-metil.

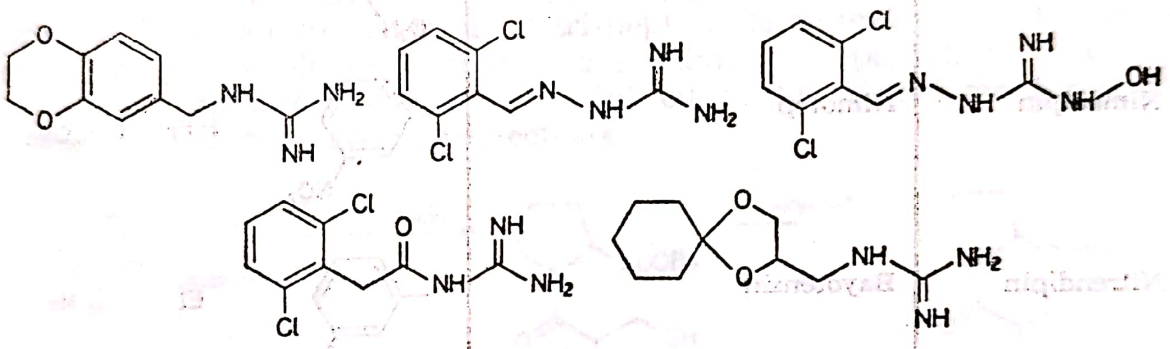
4.4.3. DERIVAȚI GUANIDINICI ȘI SIMILARI

Un hipotensiv foarte energic și eficient în cazul hipertensiunii generate de un excedent de amine adrenergice este **Guanetidin***. Acționează la nivelul sinapsei postganglionare simpatice ca adrenolitic: înlocuiește noradrenalina din veziculele sinapsei (3 molecule în locul uneia de noradrenalină) și, în plus, împiedică recaptarea acesteia de membrana presinaptică. Este β(heptametilen-amino)-etil-guanidină și se obține prin transpoziția Beckmann a cicloheptanon-oximei, reducerea grupei carbonilice cu $LiAlH_4$, reacția cu cloracetonitril, obținerea reductivă a grupei

aminice și transformarea grupei aminice în grupă guanidinică cu S-metil-tiouree:

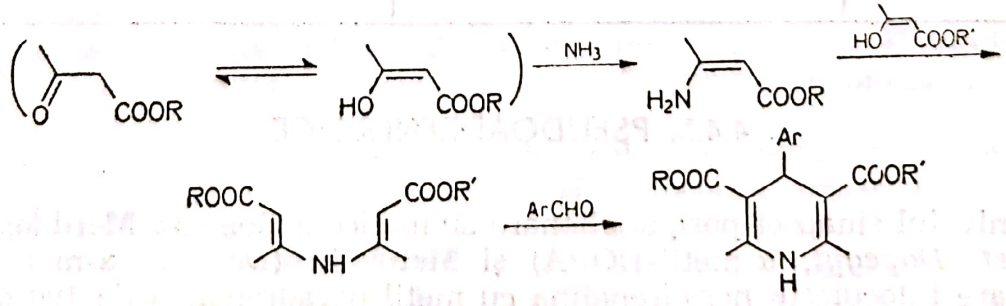


După modelul Clonidinei, care s-a dovedit un foarte bun AHT central, s-au sintetizat numeroase structuri guanidinice (**Guabenxan,** *Tensigradyl*$^{+}$), aminoguanidinice (**Guanabenz,** *Wytensyn*), aminoguanidinice hidroxilate (**Guanoxabenz,** *Benzerial*), guanidinice acilate (**Guanfacin,** *Estulic*). Acestea se obțin din benzilamina substituită cu S-metil-izotiouree, respectiv din aminoguanidine și diclorbenzaldehidă și din clorura de fenilacetil și guanidină. Puțin diferențiat structural este **Guanadrel** *(Hylorel)* cu structură de acetal ciclohexanonic rezultat din ciclohexanonă, epiclorhidrină și guanidină.



4.4.4. ACIZI PIPERIDIN-DICARBOXILICI

Sunt medicamente mai noi, cu acțiune promptă și energică prin blocarea transportului membranar al ionului calcic, care substituie hidrazino-ftalazinele. Se obțin prin sinteza clasică a ciclului piridinic din aldehide și esteri acetilacetici în mediu alcoolic în prezență de amoniac. Pentru derivații asimetrici se obține separat en-amino-esterul din cetoester și amoniac, se condensează cu celălalt cetoester și apoi cu aldehida.

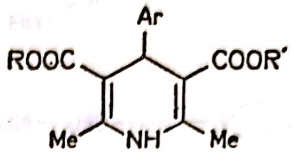


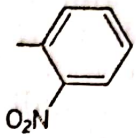
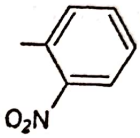
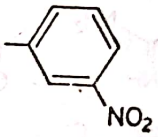
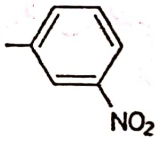
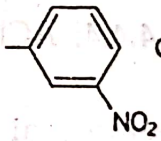
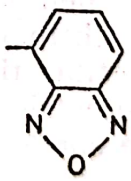
Aceasta se realizează prin succesiunea introducerii reactanților. Bineînțeles că rezultă și compuși simetrici, care se elimină la purificare. Pentru

Nifedipin* ciclizează *o*-nitro-benzaldehida cu ester acetilacetic în mediu alcoolic amoniacal. Alți derivați sunt dați în tabelul 4.3.

TABELUL 4.3.

Antihipertensive piridin-dicarboxilice

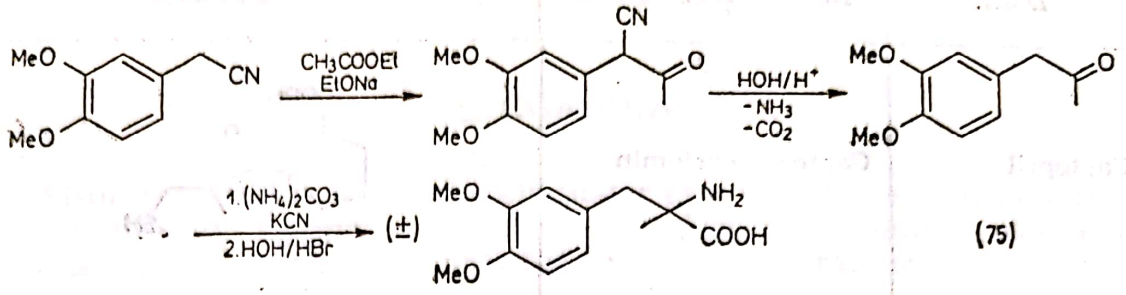


D.C.I.	Denumire comercială	Ar	R	R'
Nifedipin*	Adalat, Corinfar		Me	Me
Nisoldipin	Baymicard		i-Bu	Me
Nimodipin	Nimotop		i-Pr	C_2H_4OMe
Nitrendipin	Bayotensin		Et	Me
Nicardipin	Loxen, Antagonil		$C_2H_4NMeCH_2Ph$	Me
Isradipin	Dynacire, Lomir, Vascal		i-Pr	Me

4.4.5. PSEUDOADRENERGICE

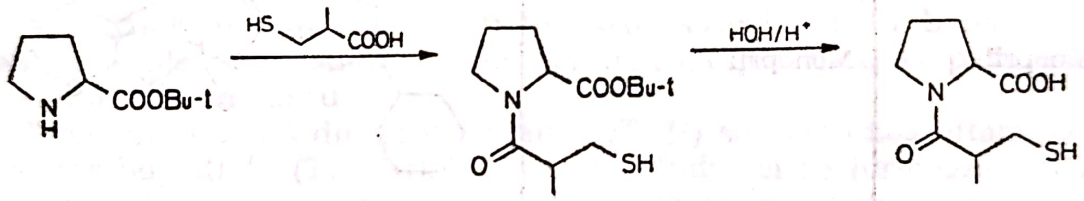
La nivelul sinapsei postganglionare simpatice acționează **Metildopa** (75, *Aldomet, Dopegyt,* α-metil-DOPA) și **Metirosin** (*Demser,* α-metil-tirozina) care înlocuiește noradrenalina cu metil-noradrenalina de 100 de ori mai puțin activă, cu acțiune simpatomimetică slabă asupra vaselor sangvine. Contracția vaselor e mai mică, rezistența sistemului de vase peri-

ferice scade și tensiunea arterială scade fără diminuarea debitului cardiac. Mult folosit este primul, care se obține din dimetoxi-fenil-acetonă printr-o sinteză hidantoinică:



4.4.6. INHIBITORI DE CONVERTAZĂ DE ANGIOTENSINĂ

O manieră principial diferită de acțiune prezintă un grup de ACE-inhibitori. Sunt inhibitori ai unei dipeptidil-dipeptidaze, care prin scindarea hidrolitică a unei dipeptide terminale din angiotensina I (inactivă) o transformă în angiotensină II (activă), producătoare de hipertensiune prin retenția sodiului. Sunt di- și tri-peptide de sinteză (tab. 4.4), care se obțin prin metodele caracteristice din chimia oligopeptidelor. Captopril rezultă la amidarea *t*-butilprolinatului cu acidul *3*-tio-*2*-metilpropionic și scindarea acidă a grupei protectoare:

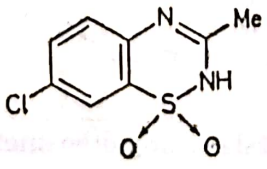


4.4.7. ALTE ANTIHIPERTENSIVE

Vasodilatatorii s-au dovedit și derivați ai acidului nicotinic. Acidul ca atare acționează asupra musculaturii netede a vaselor, dar pentru scurt timp. Îmbinarea efectului cu cel dilatator al bazelor xantinice duce la mărirea duratei și intensității de acțiune. Se folosesc nicotinatul de teobromină *(Cosaldon)*, de teofilină 7-substituită *(Complamin)*, hexanicotinatul de inozitol *(Hexopal)*, de metil și benzil *(Revulsin*)*, alcoolul nicotinic *(Ranicol)*.

Alte medicamente, diferite de clasele anterioare sunt: **Clonidin, Diazoxid** (7-clor-*3*-metil-*1,2,4*-benzotiadiazin-*1,1*-dioxid), **Nitroprusiat** *(Niprid)* etc.

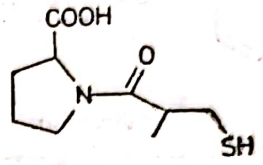
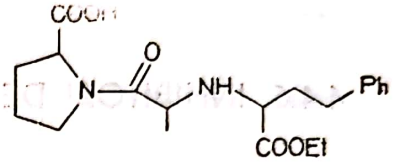
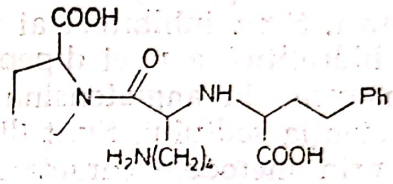
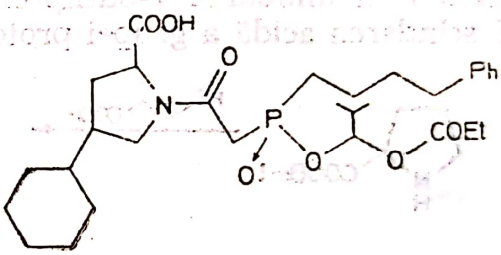
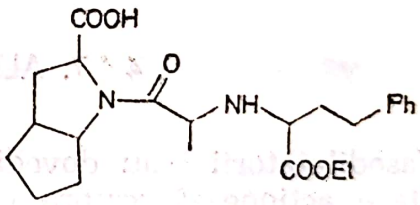
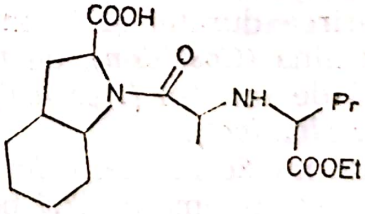
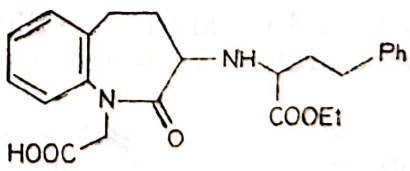
Diazoxid nu are efecte diuretice, deși cele mai multe sulfamide tiadiazinice diuretice se folosesc ca hipotensivi auxiliari alături de unul din



$Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$

TABELUL 4.4.

Antihipertensive ACE-inhibitoare

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Captopril	Captea, Tensiomin	
Enalapril	Pres, Vasotec, Ranitec	
Lisinopril	Coric, Prinivil, Acerbon	
Fosinopril	Monopril	
Ramipril	Delix, Cardace	
Perindopril	Coversum	
Benazepril	Lotensin	

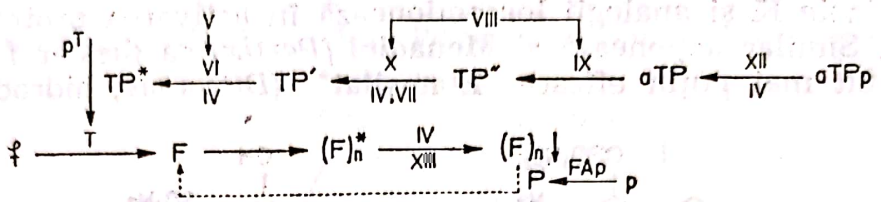
ACE — enzimă de conversie a angiotensinei I.

Scanned with OKEN Scanner

clasele anterioare sau chiar singure. Se prepară pe calea ciclizării aminosulfamidei cu orto-acetat de etil. Medicația antihipertensivă utilizează o serie de alte categorii de produse care contribuie indirect la scăderea presiunii arteriale: diuretice, hipoglicemiante, antisclerozante etc.

4.5. COAGULANTE

Fisurarea vaselor sistemului circulator este urmată de obturarea fisurii cu un cheag de fibrină. Procesul de coagulare este complex; este acceptată astăzi ideea „cascadei", care foarte schematic arată astfel:



Fibrinogenul plasmatic (f, I) sub acțiunea trombinei (T, II*) se transformă în fibrină (F) care polimerizează și sub acțiunea ionului calcic (IV) și factorului stabilizator (XIII) trece în cheag stabil. La adăpostul cheagului se reface peretele vasului. Mai târziu, cheagul suferă un proces de fibrinoliză sub acțiunea plasminei și se transformă în fibrină refolosibilă. Plasmina (P) rezultă la transformarea plasminogenului (p) cu factorul de activare a plasminogenului (FAp). Desprinderea și libera circulație a cheagurilor le transformă într-un real pericol pentru buna irigare a unor zone ale organismului, prin blocarea oxigenării unei părți de creier sau a unui membru.

Trombina rezultă din protrombina (pT, II) sub acțiunea vitaminelor K și a tromboplatinei (TP, III). Aceasta la rândul ei se formează din antetromboplastina plasmatică (aTPp, XI), care trece succesiv sub acțiunea factorului H a g e m a n (XII) și calciului în ante-tromboplastină (aTP), cu factorul antihemofilic B (IX) și convertină (VII) în tromboplastina inactivă (TP"). Aceasta se activează parțial cu factorul S t u a r t (X), apoi cu accelerină (VI) la tromboplastină (TP, III). Proaccelerina (V) este promotorul accelerinei (VI, V*), iar factorul hemofilic A (VIII) generează factorul hemofolic B și S t u a r t (*desemnează activarea).

În urma unor deficiențe genetice sau patologice, organismul este lipsit de unii din acești factori. Ei se pot obține din plasma umană prin prelucrarea sângelui și separarea fracțiilor proteice sau prin biotehnologie cu ajutorul microorganismelor recombinate prin metodele ingineriei genetice.

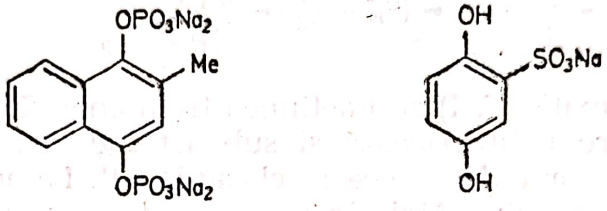
Din plasma umană se obțin **Fibrina*** ca pudră și bureți, **Trombina** uscată sterilă* *(Thrombase, Thrombin)*, ambele pentru uz extern, **Fibrinogen*** *(Hemocompletan)*, **Factor VII** *(Proconvertin)*, **Factor VIII** *(Autoplex, Globulin A)*, **Factor IX** *(Alphanin)*, **Factor XIII** *(Fibrogramin)* placentar. Un preparat natural este hemocoagulaza de viperă *(Venostat*, Reptilase)*, utilizat în marea chirurgie și chirurgia estetică pentru reducerea timpului de sângerare la 1/5 și cel de coagulare la 1/3. Aceste enzime acționează asemănător trombinei (**Batroxobin,** *Defibrase*).

Cel mai eficient hemostatic capilar este **Carbazocrom** *(Adrenostazin*)* rezultat la oxidarea adrenalinei și tratare cu semicarbazidă, administrat

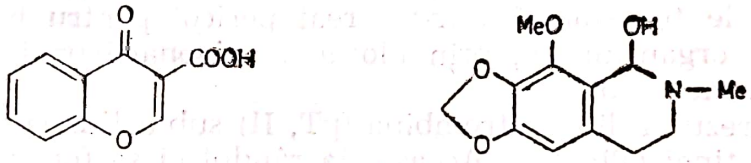
Scanned with OKEN Scanner

profilactic în chirurgie pentru efectul vasoconstrictor și de scădere a permeabilității peretelui capilar. Acidul **ε-amino-caproic** *(Acepramin, Capramol)* este un inhibitor de fibrinoliză și, în plus, antialergic, analgezic, antiinflamator și netoxic la doze mari, ceea ce îl face util în hemoragiile severe și în marea chirurgie. Se obține prin hidroliza caprolactamei la fierbere cu HCl 10%, neutralizare, desalinizare cu ioniți, concentrare și precipitare cu alcool. După o nouă reprecipitare din faza apoasă cu alcool rezultă cu randament de 75% un produs farmaceutic.

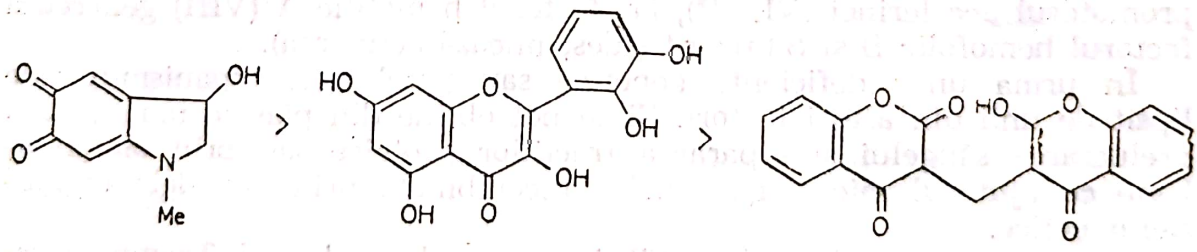
Vitaminele K și analogii lor acționează în activarea protrombinei la trombină. Similar acționează și **Menadiol** *(Pertix)* ca diester fosforic sodic și, mult mai puțin eficace, **Etamsilat*** *(Dicynone,* hidrochinon-sulfonat).



Alte produse antihemoragice sunt **Cromocarb** *(Angroftal)* ca sare cu Et_2NH, **Cotarnin** și **Hidrastinin** (desmetoxi-cotarnina).



Vitaminele P sugerează o trecere continuă de la proprietățile antihemoragice ale adrenocromului, prin intermediul structurii polihidroxilate a vitaminelor P la efectele anticoagulante ale cumarinelor. Activitatea anticoagulantă crește în seria:



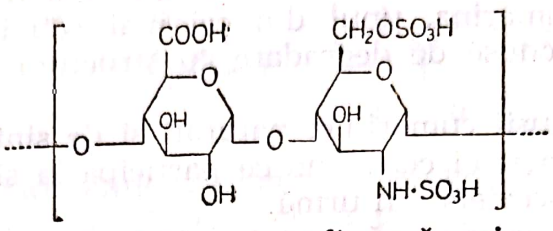
4.6. ANTICOAGULANTE

Substanțele cu acțiune antagonistă față de vitaminele K micșorează capacitatea de coagulare a sângelui și măresc timpul de sângerare. Aceste substanțe anticoagulante sunt de origină naturală, necesare organismului în reglările metabolice, sau sintetice destinate utilizării în diversele terapii.

Scanned with OKEN Scanner

Se ştia de mult că rănile produse de lipitori se închid greu şi sângerează mult. Din capetele lipitorilor s-a putut izola hirudina, un puternic anticoagulant produs de glandele bucale ale lipitorilor. În organismul uman s-a descoperit un compus cu funcţie similară. În ţesutul plămânului bovin, mucoasa intestinală porcină sau mucoasa pulmonară, în ficatul mamiferelor există în cantităţi mai mari heparina. Aceasta s-a dovedit cel mai puternic acid din organism.

Analiza heparinei a relevat o structură polizaharidică cu legături *1,4*-α-glucozidice, o succesiune de cicluri piranozice ale acidului glucuronic şi *2*-amino-*2*-desoxi-*D*-glucozei cu grupele metilolice şi aminice sulfatate, respectiv sulfamate, un biopolimer cu masa moleculară de 10÷20 000.



Se pare că în organism heparina fixează prin numeroasele sarcini electrice, trombina, care transformă fibrinogenul în fibrină. Substanţele puternic bazice contracarează acţiunea heparinei. **Sulfatul de protamină*** prin sarcinile pozitive conţinute neutralizează grupele anionice heparinice şi opreşte hemoragiile produse prin supradozare heparinică. Protamina este o proteină cu masă moleculară mică şi conţinut ridicat de arginină, aminoacid puternic bazic: H_2N-C(NH)-NH-$(CH_2)_3$-CH(NH_2)--COOH. Se ertrage din sperma de somon.

Heparina se obţine prin extracţie din produsele animale. Din 5—6 t mucoasă de pe intestinul subţire de porc se obţine aproximativ 1 kg heparinat de sodiu printr-un proces laborios de separare-purificare. Se procedează la o separare a unor fracţii proteice prin denaturare şi a altor componente prin degradare oxidativă. Utilizarea NaClO, menţinerea la 60°C şi *p*H=11, tratarea cu NaCl şi $CaCl_2$ (electroliţi), acidularea la *p*H=3 conduce la o precipitare a componentelor inactive. Prin tratare cu un compus cationic-activ, ca bromura de cetil-piridiniu, precipită heparina brută. Este instabilă şi se conservă câteva zile doar la 0°C. Este preferabil să se prelucreze prin transformare în heparină calcică cu soluţie alcoolică de $CaCl_2$ saturată cu $Ca(OH)_2$. Aceasta este mai puţin solubilă şi precipită. Prin purificare se obţine sarea de calciu, a cărei insolubilitate permite un efect de durată (12 h) la administrarea subcutanată (*Calciparin*, **Heparină calcică**).

Heparinatul de calciu se transformă în sare de sodiu prin salefierea soluţiei apoase cu NaCl în soluţie neutră, răcire la 5—10°C şi insolubilizare prin adăugare de acetonă. Prin purificarea produsului brut se obţine heparinatul de sodiu (**Heparină***).

Heparinatul de sodiu se administrează i.v. prin perfuzie în cazurile de tromboze arteriale şi venoase, în infarct miocardic şi se foloseşte în conservarea sângelui destinat transfuziilor. Este un anticoagulant cu acţiune rapidă, intensă, dar de scurtă durată.

Un produs de semisinteză s-a obţinut din dextranul de masă moleculară 7 500—8 000 sulfatat cu acid clorsulfonic în piridină. Astăzi se utili-

Scanned with OKEN Scanner

zează pentozani sulfataţi obţinuţi prin sulfatarea pe aceeaşi cale a hidroxililor *1,4-D*-xilanului cu 6—12 resturi de xilonă *(Keratosan, Hemoclar)*. Se mai foloseşte o heparină de masă moleculară mică cu ciclul terminal 4-en-piranozic **Enoxaparin** *(Lovenox, Clexane)*.

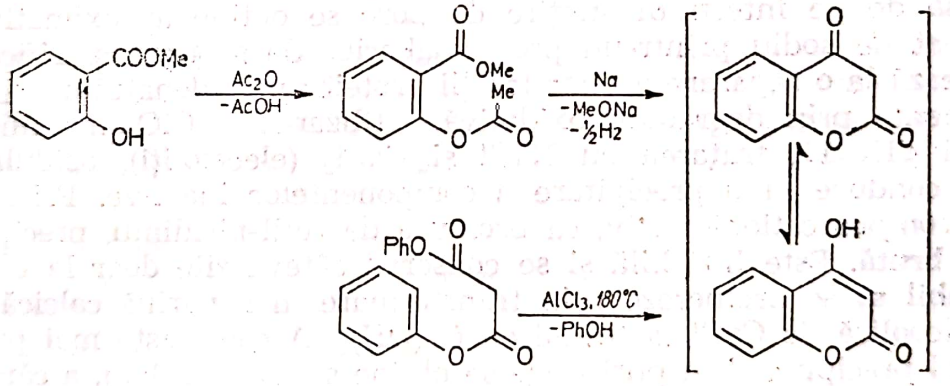
4.6.2. DERIVAŢI CUMARINICI

Descoperirea compuşilor de sinteză este o consecinţă a cercetărilor legate de „boala trifoiului dulce" din S.U.A. şi Canada, care prin 1920 provoca mari pagube în creşterea cornutelor mari, ale căror răni cauzate de castrare şi tăierea coarnelor nu se vindecau şi animalele mureau din cauza hemoragiilor. Din fânul alterat de „trifoiul dulce" s-a putut extrage bis-hidroxi-cumarina, unul din cei mai activi anticoagulanţi din cele circa 40 de produse de degradare cu structură cumarinică decelate în furajul alterat.

Se pare că produşii cumarinici naturali şi de sinteză înlocuiesc vitamina K în structura unei coenzime ce participă la sinteza protrombinei, inhibând formarea acesteia din urmă.

Anticoagulantele de sinteză sunt compuşi cu structură cumarinică şi indandionică ce prezintă marele avantaj al administrării simple, pe cale orală, şi a unei mari siguranţe în utilizare (maniabilitate).

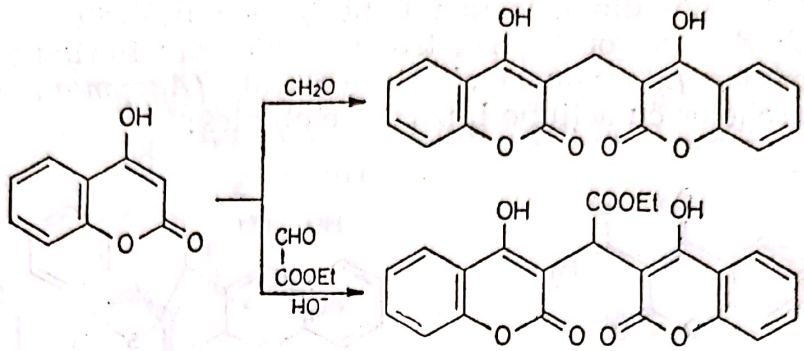
Pentru produsele cumarinice materia primă este 4-hidroxi-cumarina. Aceasta se obţine din esterul salicilic prin acetilare cu Ac_2O şi ciclizare cu sodiu metalic. Clorura acetil salicilică, cu esterul malonic sau acetil-acetic, ciclizează la derivatul 3-carboxietil, care se decarboxilează după hidroliză. Esterul difenil-malonic ciclizează la 180°C în prezenţa $AlCl_3$ la aceeaşi *4*-hidroxi-cumarină.



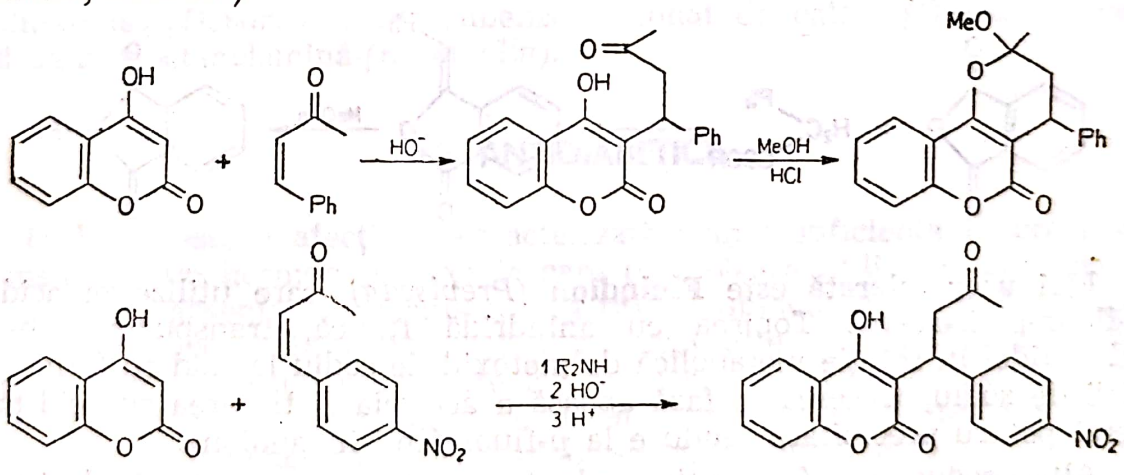
Cea mai accesibilă metodă este cea de ciclizare a esterului acetil-salicilic. Ciclizarea decurge în condiţii energice. Pentru asigurarea unui contact intim între cei doi reactanţi se lucrează cu sodiu topit într-un mediu de reacţie care solvă esterul lichid. În ulei de parafină la 250°C, sub agitare intensă, 2—3 h, rezultă un amestec de produse ionice, insolubile în ulei, care la 80°C se aglomerează granular şi se poate filtra, iar uleiul se recirculă. Conţinutul de sodiu se elimină prin digerare precaută în etanol. Cu apă caldă, se extrag sărurile de sodiu şi la *p*H=6 se separă prin filtrare insolubilele (produse secundare fără caracter fenolic). Hidroxi-cumarina brută precipită la *p*H=2 şi se eliberează de urmele de ulei de parafină prin extragere cu benzină. Randamentul nu depăşeşte 35%. Pentru purificare se face o recristalizare din alcool, o repre-

cipitare cu acid sulfuric din mediu alcalin și o reprecipitare cu apă din soluție acetonică. Randamentul scăzut și numeroasele purificări se datoresc produselor secundare apărute în condițiile energice de ciclizare.

4-Hidroxi-cumarina prin condensare cu compuși carbonilici dă produse bis-hidroxi-cumarinice: cu formol la 20°C rezultă bis-hidroxi-cumarina *(Dicumarol)*, cu esterul glioxilic sau diacetalul său rezultă **bis-cumacetalul de etil** *(Tromexan)* care este de 4 ori mai puțin activ, dar și mult mai puțin toxic. Alte produse din această familie conțin la metilenul central substituenți ca: $—CH_2 \cdot SEt$, $—C_2H_4 \cdot SEt$, $—CH_2OMe$ etc.

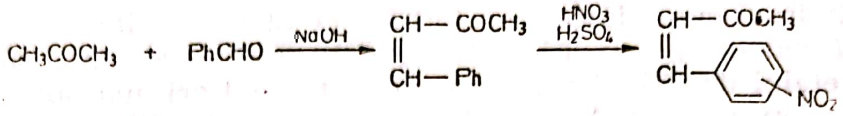


Cele mai puternice anticoagulante de sinteză conțin în moleculă o singură structură cumarinică și se obțin prin condensarea M i c h a e l a *4*-hidroxi-cumarinei cu benzal-acetone. În cataliza bazică a unor amine ciclo-alifatice secundare, în solvent organic sau în fază apoasă cu benzal-acetonă, rezultă **Warfarina** *(Coumadin)*, care este și un rodenticid eficace, ce distruge rozătoarele prin provocarea hemoragiilor interne. Aceasta, în mediu metanolic clorhidric ciclizează la **Ciclocumarol.** Astăzi acest produs este folosit mai puțin, lăsând locul unor produse substituite în poziția para a nucleului benzilic, ca **Acenocumarol** *(Trombostop*, Syncoumar, Sintrom)*.



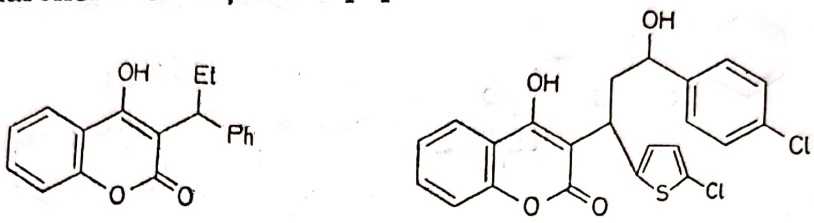
Componenta benzal-acetonică rezultă cu randament de 85% la condensarea crotonică, în cataliză bazică a benzaldehidei în fază apoasă cu acetonă în exces, la 30°C. Distilarea acetonei, separarea fazei organice și funcționarea sa sub vid conduce la un produs care se nitrează cu un amestec sulfonitric cu 3—4% apă sub 5°C, printr-o reacție exotermă. La turnarea peste gheață rezultă nitro-benzal-acetona brută cu randament excelent. Din aceasta se extrage cu etanol izomerul orto și se recristalizează izomerul para cu randament de 45% față de benzal-acetona inițială. Condensarea are loc în fază apoasă, în prezență de chinoleină, în 3 h,

la 100°C. Prin solvire în mediu de carbonat alcalin, filtrare de rășini, reprecipitare cu acid la *p*H=3 și recristalizare din acetonă rezultă Acenocoumarol de puritate farmaceutică cu randament de 45%:



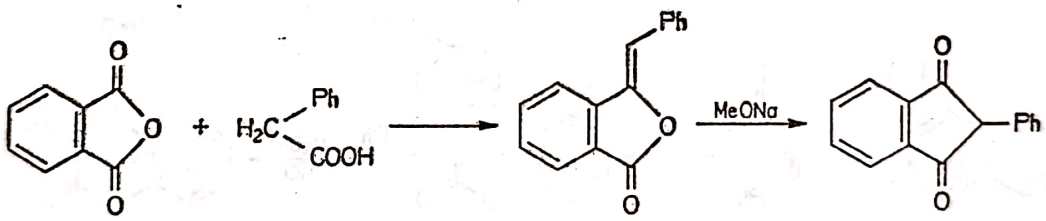
Acest produs are o acțiune intensă și constantă și este foarte puțin toxic (IT=62), unul din cele mai bune și mai utilizate anticoagulante, util în trombozele postoperatorii, tromboflebite sau fibrilație atrială.

Fenprocoumon *(Marcumar)* și **Tioclomarol** *(Agepmon)* completează seria dicumaronelor cu acțiune hipoprotrombinică:



4.6.3. DERIVAȚI INDANDIONICI

O a doua structură fundamentală pentru anticoagulantele de sinteză este indandiona, formal asemănătoare cu hidroxi-cumarina (eliminarea heteroatomului heterociclic). Capul de serie, **Fenindiona** (2-fenil-indan-*1,3*-dionă, *Pindione, Trombosol*) rezultă din anhidrida ftalică și acid fenil-acetic, apoi izomerizarea benzal-ftalidei în prezența metoxidului de sodiu:



Mai ușor tolerată este **Fluindion** *(Previscan),* care utilizează acidul *p*-fluor-fenil-acetic. Topirea cu anhidridă ftalică, transpunerea benzal-ftalidei în soluție metanolică de metoxid de sodiu la cald cu formarea sării de sodiu, trecerea în fază apoasă a acesteia și tratarea cu acid mineral pentru precipitare conduce la *p*-fluor-fenil-indandionă.

Alte produse cu efect anticoagulant sunt încadrate în clasele de fibrinolitice și antiagregate plachetare.

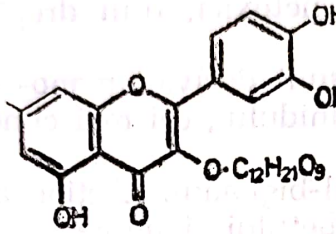
Deși scumpe, se folosesc mai frecvent tromboliticele foarte eficace și enzimele fibrinolitice. **Streptokinaza** *(Kabikinase, Streptase)* din Streptomices haemophylus, **Urokinaza** *(Actosol⁺),* **Antitrombina III** *(Atenativ, Kybernin)* se folosesc în trombozele profunde și în embolii. Prin recombinare genetică s-au obținut **Plasminogen** *(Substrene),* **Activator tisular de plasminogen** (*Actilyse, Alteplase, Activase),* care transformă plasminogenul în plasmină. Aceasta este responsabilă de dizolvarea cheagurilor de fibrină în procesul de fibrinoliză.

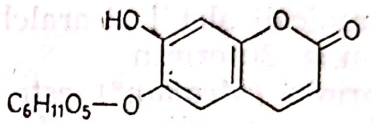
Scanned with OKEN Scanner

4.7. VENOTONICE

Au acțiune de consolidare capilară, de reducere a permeabilității vaselor și antivaricoasă. Există un set de produse naturale și de semisinteză utilizate pentru inhibarea fragilității capilare din familia flavonoidelor, în primul rând extractele vegetale mai mult sau mai puțin prelucrate: extractul fluid de Alchemilla*, extractul prelucrat de Aesculum hipocastanum *(Triterpene, Variterp).*

Se folosesc vitaminele P, flavonoide naturale cu două resturi *1,4*-glucozidice, ca **Rutosid*** *(Rutin, Vitamina P)* și de semisinteză ca: **Rutin S***, (produsul de condensare cu acidul ε-aminocapronic), **Troxerutin*** *(Oxerutin,* amestec de derivați O-hidroxietilați) **Etoxazorutozid** (derivat O^4-fenetilat), **Diosmin** *(Tovene)* și **Hesperidin** *(Peridin, Daflon, Bioflavonoid)* *3*-desoxi-O^4-metil-7-ramnoglucozizi.





Structurile cumarinice sunt prezente în **Esculin** *(Aescorin),* **Folescutol** *(Detensiral,* un *4*-morfolino-metilderivat deglucozilat) și **Esculosid.** Diverși compuși din Ruscus aculeatus sunt prezenți în **Ruscosid** și **Ruscogenin** *(Ruscorectal).*

Produse de sinteză sunt **Antranilatul de metil** *(Hemoralgon+),* **Benzaron** *(Fragivix, 2*-etil-*3-p*-hidroxi-benzoil-benzofuran), **Tribenosid** *(Clyvenyl,* pentoză O-substituită), **salicilatul de bornil** *(Hemoralgon+).*

Pentru sclerozarea varicelor se injectează local tenside ca: alcool gras polietoxilat *(Devaricid),* dodecilbenzensulfonat de calciu *(Doxium),* oleatul de monoetanolamină *(Ethamolin).*

4.8. ANTIDIABETICE

Diabetul este o afecțiune caracterizată prin insuficiența în organism a insulinei, un hormon pancreatic care controlează utilizarea glucozei în țesuturi. În absența sa organismul va utiliza lipidele și protidele în scopuri energetice. Prin concentrarea glucozei este deranjată reabsorbția electroliților din tubii renali, are loc pierderea electroliților extracelulari și a apei aferente. Organismul se deshidratează și se poate ajunge la starea de șoc caracteristică comei diabetice și la sfârșit letal.

In organism insulina este generată de celulele β ale insulelor Langerhans pancreatice. Are masa moleculară 5 750 și în soluție concentrată există sub forma de polimer (n=5,6). Are structură polipeptidică, cu două lanțuri peptidice cu 21 și 30 de aminoacizi unite prin două punți cistinice. Cea animală se separă din pancreasul bovin sau porcin prin extracția cu alcool acidulat la 70°C. Extractul se concentrează și neutralizează la punctul izoelectric (pH=5,6) când precipită produsul brut. Se fracționează prin precipitări în prezența $ZnCl_2$, când rezultă **Zinc-insulina** *(Insulin Novolente, Insulin monotard).* Se purifică la insulina monocomponent *(Insulin actrapid).* De câțiva ani se obține insulina umană de recombinare genetică

Scanned with OKEN Scanner

prin metodele biotehnologiilor *(Humulin)*, iar ca sare cu protamina și zincul dă forme semi-retard și retard.

Atunci când bolnavul are o formă mai puțin gravă, dar care nu se poate menține staționar prin dietă, iar necesarul de insulină injectabilă este mic (circa 30—40 UI/zi) se pot administra oral medicamente hipoglicemiante. Acestea au structură biguanidică sau sulfonil-ureică.

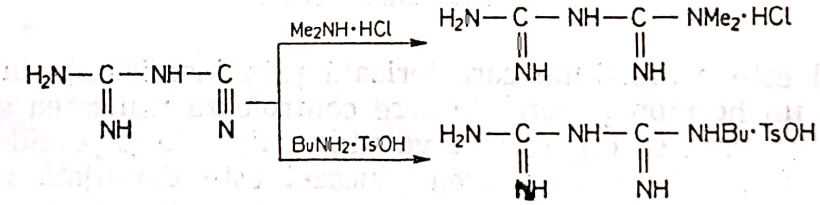
4.8.1. DERIVAȚI BIGUANIDICI

Medicația antidiabetică neinsulinică a început cu derivații guanidinei. Guanidina provoacă hipoglicemie animalelor de experiență. Hexametilen-diguanidina *(Sintalin)* la experimentarea clinică în 1926 s-a dovedit prea toxică. Interesul pentru această structură a fost relansat de descoperirea unor derivați diguanidinici netoxici, utili drept antimalarice.

Antidiabeticele biguanidice moderne sunt derivați mono- și disubstituiți cu radicali alchil și aralchil al biguanidului, cei mai cunoscuți fiind Metformin și Buformin.

Metformin *(Meguan*)* este *1,1*-dimetil-biguadin. Acționează asupra tulburărilor metabolice periferice ale diabetului și împiedică inactivarea insulinei de globulele anormale ale sângelui bolnavului. Se folosește singur în faza incipientă a bolii, iar în formele avansate — insulino-dependente — reduce cantitatea de insulină necesară. Are și efect anorexigen. **Buformin*** *(Diabiten*)* este butil-biguanid tosilat, are o acțiune mai lungă decât Meguan* menținându-și nivelul în sânge circa 14 h. Are un domeniu de aplicare mai larg decât sulfonilureile, este ușor tolerat și se administrează în formele nedependente de insulină.

Se obțin din cianguanidină (dimerul cianamidei, diciandiamidă) prin încălzire până la 180°C cu sărurile aminelor alifatice, eventual în prezența sărurilor de cupru drept catalizator. Produsul brut obținut este impurificat cu derivat alchil-guanidinic toxic, care se elimină prin recristalizare din apă.



4.8.2. DERIVAȚI SULFONILUREICI

Sulfamidele antidiabetice formează o clasă distinctă de produse cu acțiune bacteriostatică neînsemnată, care au proprietăți hipoglicemiante în diabetul zaharat. S-au descoperit întâmplător prin apariția unor accidente hipoglicemiante la verificarea pe bolnavii de tifos a *2*-izopropil-5-sulfanil-amido-*1,3,4*-tiadiazolului. Cercetările ulterioare au evidențiat proprietățile mult mai bune a unor aril-sulfonil-urei din care se recrutează sulfamidele hipoglicemiante actuale.

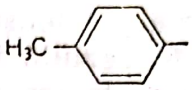
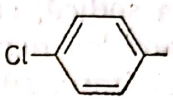
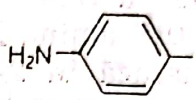
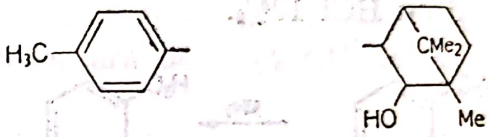
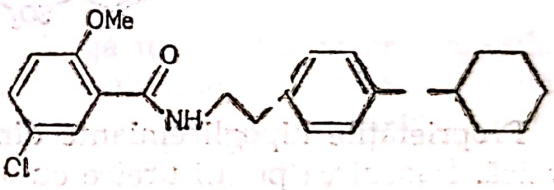
Sulfamidele hipoglicemiante au structură ureică N-aril-sulfonil-N'-alchil-substituită. Ele stimulează eliberarea insulinei din celulele pancreatice, în consecință sunt ineficiente în cazul neproducerii pe cale na-

Scanned with OKEN Scanner

turală a insulinei. Produsele utilizate actualmente din această clasă sunt date în tabelul 4.5.

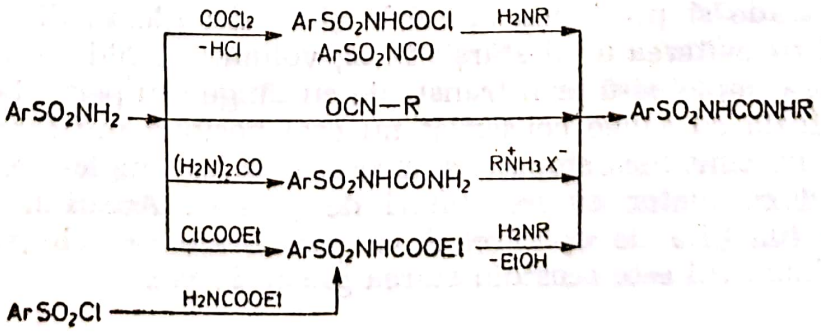
TABELUL 4.5.

Sulfamide antidiabetice ($A \cdot SO_2 \cdot NH \cdot CONH \cdot R$)

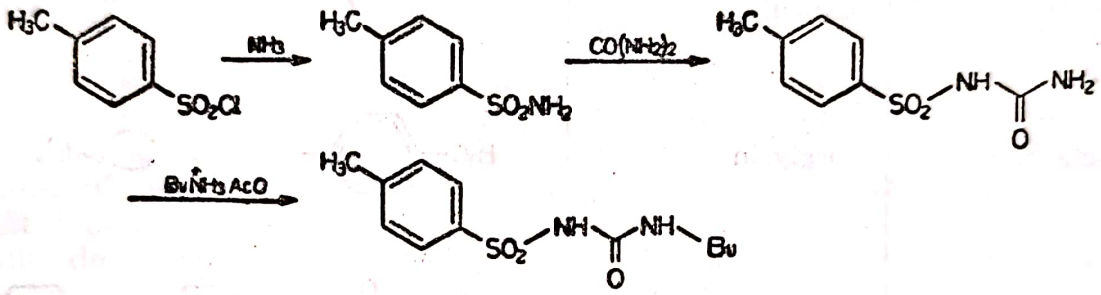
D.C.I.	*Denumire comercială*	A	R
Tolbutamid*	Butamid, Orinase		Bu
Clorpropamid*	Diabetoral, Diabinese		Pr
Carbutamid	Nadisan, Glucidoral		Bu
Glibornurid	Gluborid, Glutril		
Tolazamid	Norglycin		
Glibenclamid	Daonil, Maninil		

Medicamentele „clasice" apărute după 1956 sunt **Tolbutamid*** și **Clorpropamid***, cel mai activ pare să fie **Tolazamid,** selectat de Upjohn Co. dintr-o serie de 4 000 de compuși, care are și efect sinergetic ca cele „clasice", iar **Glibenclamid** e cel mai ușor tolerat.

Obținerea acestor produse constă în formarea punții ureice. Materiile prime sunt sulfoclorurile și sulfonamidele, iar intermediar se formează derivați funcționali de tipul carbamaților, clorurilor de carbamil, izocianaților și ureilor. Adoptarea uneia sau alteia dintre metode este funcție de accesibilitatea intermediarilor și a materiilor prime. Pentru produsele moderne problema cheie devine sinteza sulfonamidei sau sulfoclorurii *p*-substituite:



Tolbutamid* este cel mai cunoscut și folosit produs din această serie. Este N-(*p*-tolilsulfonil)-N′-butil-ureea și în sinteza sa se exploatează reacțiile de transformare a ureilor sub acțiunea aminelor și amidelor la cald. Toluen-sulfonamida se obține la tratarea cu NH_3 25% la 35°C a unei suspensii apoase de clorură de tosil până la stabilizarea *p*H-ului la 8. Pentru eliminarea cantităților mici de impurități se solvă amida cu o soluție NaOH și după filtrarea insolubilelor se reprecipită cu HCl 35% la *p*H=7. Prin topirea *p*-tolensulfonamidei, cu exces de uree timp de 0,5—1 h, la 135—140°C, rezultă tolilsulfonil-ureea. Aciditatea grupei NH amidice centrale face ca la tratarea topiturii cu Na_2CO_3, în porții mici, să rezulte direct sarea sodică, care se dizolvă la turnarea în apă, permițând filtrarea sulfonamidei nereacționate mai puțin acide și separarea sulfonilureii prin precipitare, filtrare, uscare. Tolilsulfonil-ureea este purificată pe aceeași cale a reprecipitării din soluție alcalină. În toluen la reflux, cu acetat de butil-amină format într-o fază premergătoare, *p*-tolilsulfonil-ureea condensează în 2—3 h la Tolbutamid*, care apoi la 20°C se extrage cu soluție apoasă amoniacală, se decolorează și se precipită la *p*H=5 cu HCl 10%.



Proprietățile hipoglicemiante din această clasă sunt date de structura ureică. Înlocuirea punții ureice cu o secvență tioureică sau guanidinică dă produse fără activitate antidiabetică. Absența grupei aminice din para anulează proprietățile bacteriostatice, prezente la Carbutamid, chiar dacă slabe.

4.9. ÎNLOCUITORII DE PLASMĂ

În șocurile traumatice, hemoragii, arsuri se pierd cantități mari de sânge sau plasmă. Cum sângele este format mai ales din plasmă, în urma acestor pierderi volumul lichidului din sistemul circulator scade, odată cu aceasta scade și presiunea arterială și se dereglează dinamica circulatorie. Pentru evitarea unui sfârșit fatal, volumul lichidului din sistemul circulator se completează prin transfuzie cu sânge sau perfuzie cu plasmă. Când transfuzia cu sânge conservat nu este posibilă sau când pierderile hemoragice nu sunt încă stopate, se procedează la completarea volumului din sistemul circulator cu înlocuitori de plasmă. Acești înlocuitori nu îndeplinesc funcțiile de apărare și oxigenare ale sângelui, dar pentru scurt timp bolnavul este scos din starea gravă de șoc.

Scanned with OKEN Scanner

Folosirea soluțiilor apoase de 0,9% NaCl sau 5% glucoză, izotonice cu serul sangvin, constituie o rezolvare momentană, deoarece aceste soluții se elimină și se consumă rapid. Un paleativ eficient pentru 2—3 zile este soluția unor substanțe macromoleculare care să se elimine lent prin filtrare glomerulară și să se metabolizeze lent sau deloc în organism și care printr-o puternică hidrofilie să rețină mari cantități de apă izoosmotică.

Soluțiile de *gelatină* izotonice cu sângele au dezavantajul producerii unor reacții alergice din cauza neidentității proteinelor umane cu cele ale speciilor animale folosite drept materie primă. În ciuda sterilizării pot apărea infecții. S-au folosit soluții sterile de gelatină parțial hidrolizată cu masa moleculară medie 30 000. Această gelatină rezultă la hidroliza parțială a colagenului oaselor de vițel în autoclavă scurt timp. Prezintă avantajul unei complete metabolizări în organism. Se mai utilizează colagenul expandat în plăgi traumatice și chirurgicale, și în arsuri corneene ca *Oftacol**. Soluțiile sterile de *gelatină* 5% se administrau în șocuri traumatice și diaree energică. O toleranță și eficacitate mai bună o prezintă **Albumina umană*** soluție injectabilă 5%. Este mai sensibilă la depozitare și se păstrează la 5°C. Se obține la prelucrarea sângelui ca soluții de 3,5—25%, iar cea de origine placentară de 20% *(Albutein, Albuminar)*.

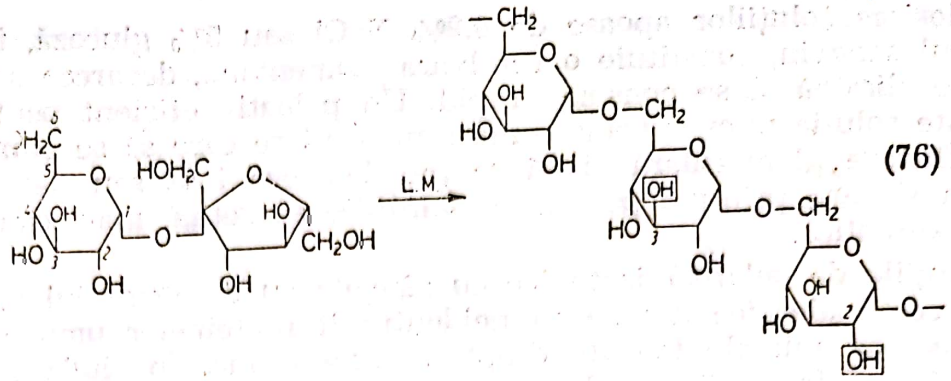
Este necesar un polimer foarte solubil în apă, care nu necesită precauții speciale la păstrare, nu se alterează și nu se infectează, cu masa moleculară medie de 50 000 și acțiune de 2—3 zile. Se va elimina lent pe cale renală, dimensiunile moleculei fiind la limita filtrabilității glomerulare.

La ora actuală se folosește pe scară largă un produs macromolecular de biosinteză: **Dextranul,** un polizaharid al glucozei în care punțile eterice nu sunt în *1,4* ca în celuloză și glicogen, ci în *1,6*α cu scurte catene grefate în pozițiile *1,3* și chiar *1,2*. Organismul animal este echipat cu mecanisme enzimatice de scindare a legăturilor *1,4*α- și *1,4*β-glucozidice din amidon-glicogen, respectiv celuloză dar nu posedă enzime pentru scindarea legăturilor *1,6*α. În consecință Dextranul urmează să se elimine ca atare pe cale renală cu o viteză ce depinde de dimensiunile moleculelor.

Dextranul nativ rezultă din zaharoză sub acțiunea bacteriei Leuconostroc mesenteroides în condițiile unei biosinteze clasice. Tehnologia este tipic fermentativă: în mediul de cultură ce conține zaharoză, sterilizat la 150°C, se introduce o cultură de Leuconostroc mesenteroides selecționată și se barbotează aer steril până când viscozitatea biomasei crește la 400—700 cSt. Microorganismul hidrolizează zaharoza, consumă fructoza și cu ajutorul unei dextran-polimeraze polimerizează glucoza la dextran nativ. Există și alte specii capabile de a forma Dextran (de exemplu, fungia Botrytis cinerea), care sunt responsabile de rarele cazuri de gelifiere a unor vinuri cu conținut mare de zaharuri păstrate mai multă vreme.

Dextranul astfel obținut are masa moleculară de ordinul milioanelor. La diluarea biomasei cu metanol sau etanol dextranul nativ precipită și se filtrează de produsele secundare. Purificarea sa se face pe aceeași cale a reprecipitării fracționate din fază alcoolic-apoasă.

Scanned with OKEN Scanner



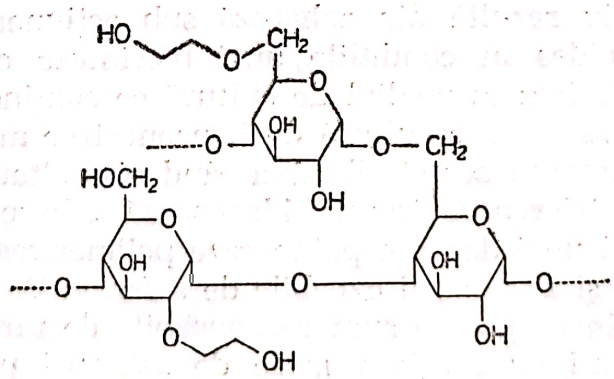
(76)

Pentru obținerea unor fracțiuni utilizabile, dextranul nativ uscat se hidrolizează cu HCl diluat până când viscozitatea soluției scade la 5 cSt, după care se reprecipită fracționat cu MeOH, se purifică prin trecere pe schimbător de ioni, se evaporă și se usucă. Se fracționează în vederea obținerii a două sorturi: în *Dextran 70** (76, *Macrodex, Rheomacrodex*) masa moleculară medie este circa 75 000, iar în *Dextran 40* (Plasmodex 40, Longasteril 40)* de 35—40 000. Dextranul fracționat se solvă în soluție NaCl 0,9% sau glucoză 5% în proporție de 6%.

Este ușor tolerat de organism și contribuie la detoxifiere cu ajutorul fracțiunilor inferioare ca și polivinil-pirolidona. Unele fracțiuni inferioare sulfatate au proprietăți heparinice și se folosesc drept anticoagulanți.

Puținele efecte secundare ale soluțiilor de Dextran drept înlocuitori de plasmă constau în unele modificări ale lichidului sangvin prin grupele terminale carbonilice. Prin hidrogenarea catalitică a fracțiunilor destinate înlocuitorilor de plasmă se obține un produs care nu mai prezintă acest dezavantaj.

Mai ieftin este amidonul etoxilat *(Hetastarch, Hespan)*. Se folosește amilopectina, componenta ramificată a amidonului. Anumite specii de porumb produc amidon chiar cu 98% amilopectină și 2% amiloză (polizaharidul liniar). Ramificarea se face prin legături *1,6*α-glucozidice. Este un amidon cu min. 90% amilopectină etoxilată la 70—80% din unitățile de glucoză, cu masa moleculară medie 480 000 (80% din material are M=30 0000—2 400 000). Ca soluție 6% are acțiune timp de 26—34 h în hipovolemie, fără pretenție de înlocuitor de plasmă.



În ultimii ani s-au realizat produse de sinteză cu capacități de transport pentru O_2/CO_2, chiar dacă nu îndeplinesc condiția de apărare. *Fluosol* este o emulsie chimică conținând circa 20% un perfluorderivat (probabil perfluor-terțbutilamina din Fluosol DA) cu foarte bună solubilitate pentru O_2/CO_2. Este în stadiu de testare clinică.

Scanned with OKEN Scanner

5.

SUBSTANȚE DE CONTRAST ȘI DIAGNOSTIC

Agenții de diagnostic sunt substanțe fără efect farmacologic, care permit examinarea funcționalității normale a diverselor organe și sisteme ale organismului și sesizarea anormalităților. Sunt compuși opaci la radiații röntgen, cu izotopi marcați radioactivi, coloranți etc.

5.1. AGENȚI DE CONTRAST

Substanțele de contrast sunt mai mult sau mai puțin opace la radiații X și permit evidențierea prin röntgenografie a organelor sau zonelor din organism în care s-au acumulat sau există în concentrații decelabile pe această cale. Astfel, se pot vizualiza anomalii ale aparatului digestiv, renal, cardiovascular etc.

Radiațiile X pot fi absorbite doar de electronii straturilor interioare ale elementelor cu număr de ordine mare. Atomii de C, H, N, O din care sunt alcătuite organele și țesuturile nu absorb aceste radiații. Abia Ca ($Z=20$) le poate absorbi și radiografiile evidențiază sistemul osos și eventualele anomalii, de exemplu, fracturile.

Pentru vizualizarea tractului digestiv se folosește atomul de bariu ($Z=56$) sub forma combinațiilor insolubile. Compușii solubili de bariu prezintă o mare toxicitate. **Sulfatul de bariu*** este cel mai bun și practic singurul folosit pentru investigare gastrică. Se administrează oral sub formă de suspensie și permite vizualizarea cavității gastrice. Pentru o examinare detaliată se folosește sulfatul de bariu *coloidal* care pătrunde mai bine în toate cutele și golurile mucoaselor. Conține un sulfat fin dispersat și stabilizat cu dextrine, gume (guma traganta) și alți agenți de protecție a coloizilor (Tween 80).

În investigarea căilor renale, hepatice, circulatorii, unde faza apoasă predomină, se folosesc compuși organici solubili cu un conținut oarecare de iod ($Z=53$). Iodul, cu unele excepții de hipersensibilitate specifică, este ușor tolerat de organism și chiar necesar acestuia în sinteza hormonilor tiroidieni.

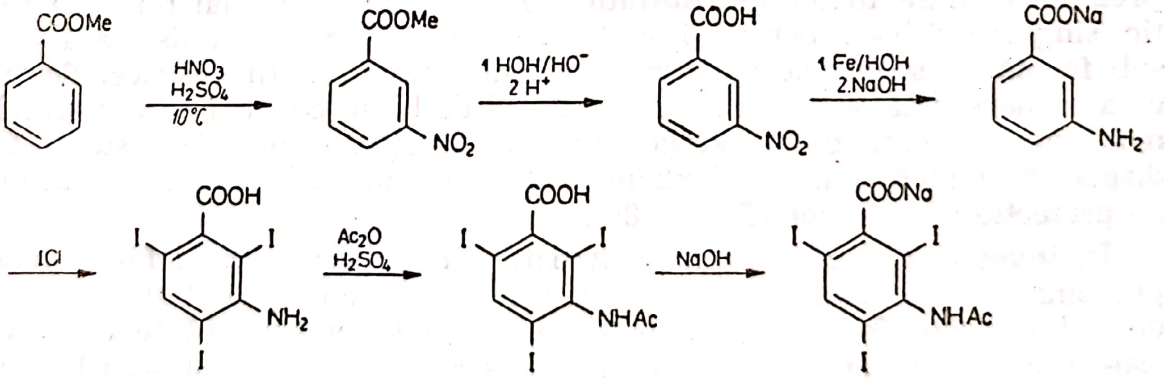
O bună substanță de contrast trebuie să posede un conținut de min. 50% iod, să fie solubilă în apă sau ușor de absorbit din tractul digestiv, și să se elimine repede din organism. Se folosesc compușii aromatici cu minim 2 atomi de iod în moleculă sau alifatici ioduraţi.

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1. DERIVAȚI TRIIOD-AMINO-BENZOICI

Cei mai utilizați compuși sunt derivații iodurați ai acizilor *m*-amino-benzoici, din care cel mai simplu compus este *Opagraf*, sarea de sodiu a acidului *2,4,6*-triiod-*3*-acetilamino-benzoic. Are un conținut de circa 66% iod și produce o puternică opacizare a căilor biliare prin care se elimină. Are o tehnologie tipică pentru întreaga familie de produse de structură similară. Tehnologia constă în obținerea acidului *m*-amino-benzoic, triiodurarea sa cu clorură de iod și acilarea grupei aminice.

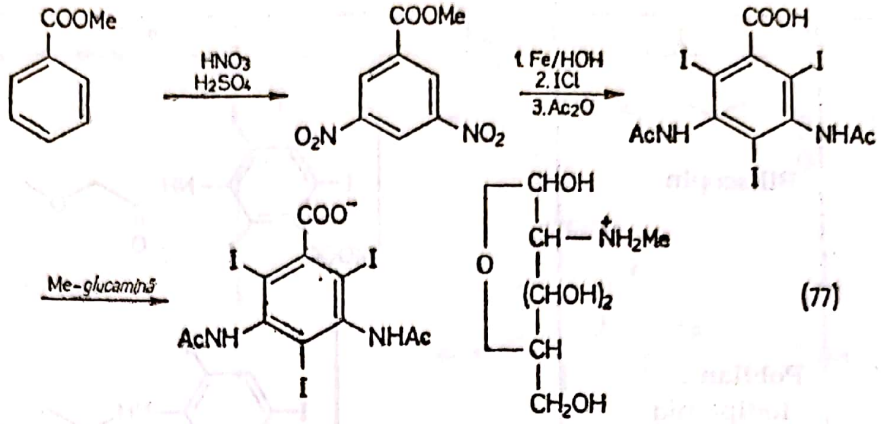
Acidul benzoic nu se poate nitra direct în mod avantajos, din care cauză se procedează la nitrarea cu amestec nitrant (11% HNO_3, 80% H_2SO_4, 9% H_2O), la 0—10°C a benzoatului de metil. Nitroderivatul se separă, cu randament de 75%—80%, la turnarea în apă cu gheață a nitromasei și filtrare. La reflux în soluție de NaOH 20% hidroliza esterului are loc în 5—10 minute, iar acidul liber de concentrație 98% rezultă la precipitarea cu HCl din masa de hidroliză diluată, filtrare și uscare la 80°C (randamentul depășește 95%). Reducerea cu fier și apă în prezență de $FeCl_2$ la 50—60°C se face în condiții standard. Din masa de reducere, prin alcalinizare la virajul fenolftaleinei și filtrarea șlamului, se obține o soluție de amino-benzoat de sodiu care trece la halogenare. Prețul ridicat al iodului impune un procedeu de utilizare integrală a acestuia și anume de halogenare cu ICl. Obținerea agentului de iodurare are loc foarte simplu la introducerea clorului gazos peste iodul solid în cantități stoechiometrice, când rezultă într-o reacție rapidă și exotermă un lichid roșu închis cu densitate 3,28. Pentru a evita cristalizarea sa, se diluează la circa 50% cu soluție HCl concentrată. Acest agent nu este degradat de mediul apos și trece direct la iodurarea soluției de acid *m*-amino-benzoic adusă la *p*H=6—7 cu HCl și diluată la 33%. Reacția este exotermă, temperatura crește până la 65°C și se perfectează 2—3 ore la 80°C, după care se răcește și se filtrează. După uscare la 80°C rezultă acidul triiod-amino-benzoic cu randament de peste 90%. Se purifică prin decolorare cu cărbune în soluție 1% $NaHSO_3$ și recristalizare a sării de sodiu. Acidul purificat se acetilează în anhidridă acetică, la reflux în prezența H_2SO_4 conc. Prin diluare cu apă și filtrare, rezultă acidul, cu un randament de 90—95%.



Compusul similar diacetilaminat în *3* și *5* conține aproximativ 60% iod și se obține pe aceeași cale, doar nitrarea are loc în condiții mai energice. Sarea de sodiu este *Hypaque* și a fost folosită multă vreme cu rezultate foarte bune. Este astăzi cel mai folosit radiopac, dar sub forma sării de glucamidă: **Amidotrizoat** (77, *Odiston**). N-metil-glucozamina

Scanned with OKEN Scanner

conferă o toleranță și o solubilitate superioară sărurilor de sodiu pe care le înlocuiește treptat. Sărurile cu N-metil-glucamină sub formă de soluții 30, 60, 75% se administrează i.v. și se folosesc în radiografia aparatului urinar (urografii), circulator (arteriografii coronare și flebografii), cistografii etc.



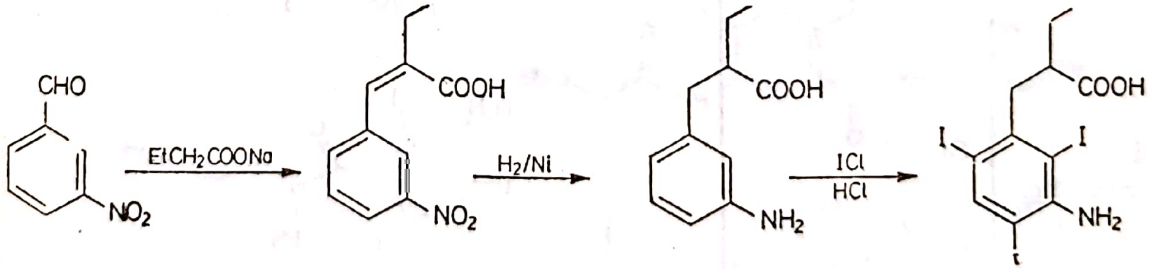
(77)

Utilizarea clorurii de adipil drept agent de acilare a acidului triiod-amino-benzoic conduce la *Pobilan**, care ca sare cu metil-glucamina în soluții de 30% și 50% administrat i.v. se elimină prin ficat și permite vizualizarea căilor biliare intra- și extrahepatice (colicisto- și colangiografii). Acilarea se face în clorbenzen anhidru la reflux.

Produsele de structură amino-triiod-benzoică utilizate ca radio-opace sub forma sărurilor de sodiu, calciu, metil-glucaminice sunt date în tabelul 5.1.

5.1.2. ACIZI ARIL-ALIFATICI

Acidul iopanoic și iopodic sunt reprezentanții acestei categorii. Acidul iopanoic* (78) este acidul *2*-etil-*3*(*3*-amino-*2,4,6*-triiod-fenil)propanoic și conține 67% iod. Este insolubil și se administrează pe cale orală, se elimină rapid din intestin și se concentrează în vezica biliară pe care o opacizează. Se obține prin condensarea *m*-nitro-benzaldehidei cu anhidridă butirică sau butirat de sodiu, reducere catalitică a grupei nitro și iodurare a nucleului fenilic.



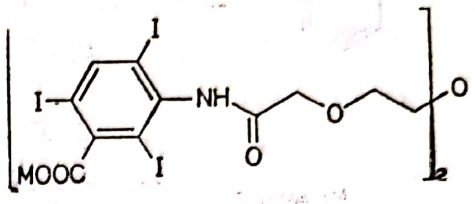
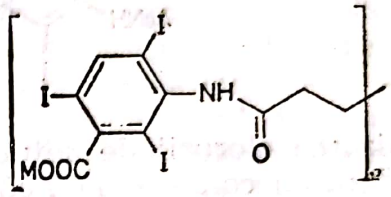
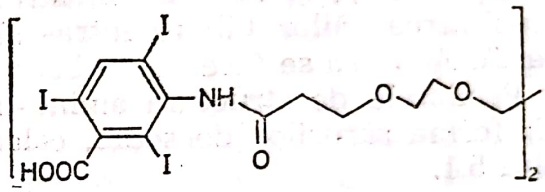
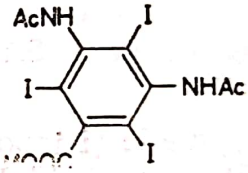
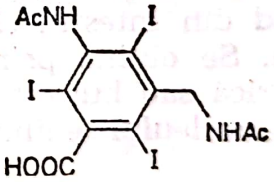
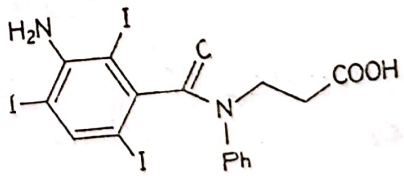
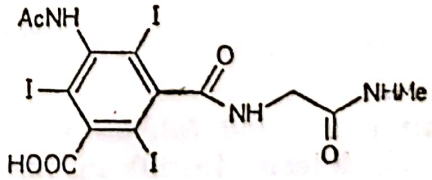
(78)

5.1.3. DERIVAȚI PIRIDONICI

Primii compuși folosiți în urografii au fost derivații **monoiodurați** ai piridonei, folosiți inițial în medicina veterinară ca bactericid, destul de toxic (de exemplu 5-iod-2-hidroxi-piridina). Un compus modern din

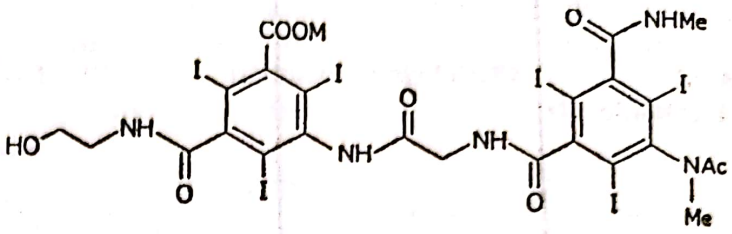
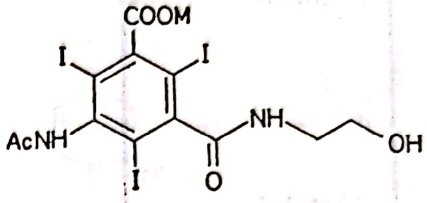
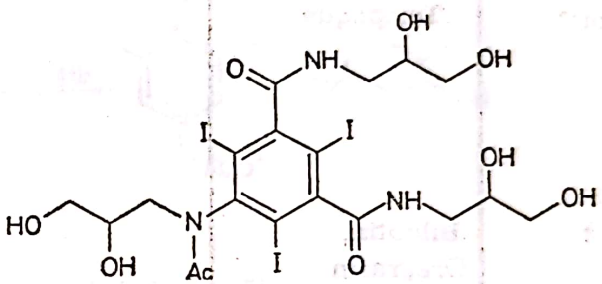
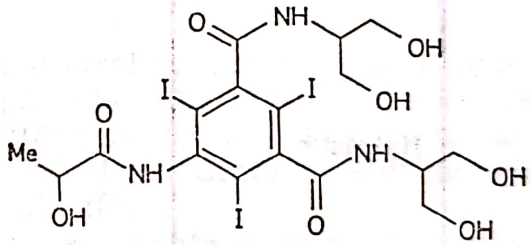
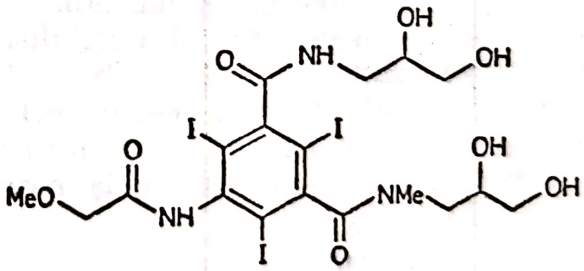
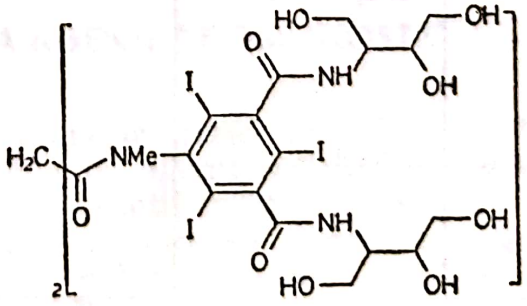
Scanned with OKEN Scanner

Agenți de contrast

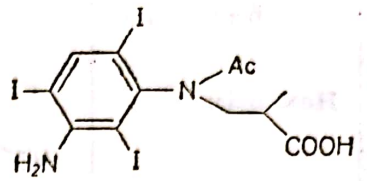
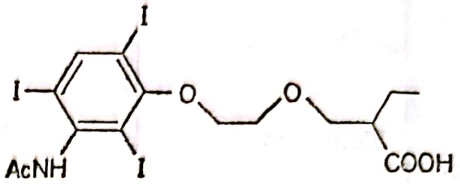
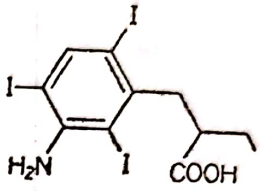
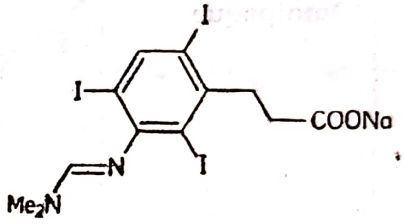
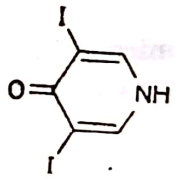
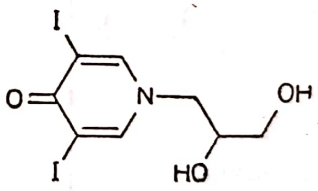
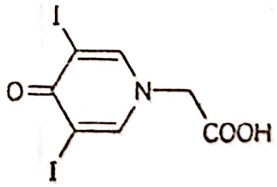
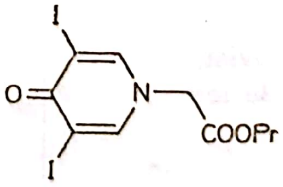
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Acid iotroxic	Biliscopin	
Adipiodon	Pobilan*, Iodipamid Biligrafin	
Acid iodoxamic	Endobil, Endomirabil	
Amidotrizoat	Odiston*, Urografin	
Iodamid	Isteropac, Acid ametriodic	
Acid iobenzamic	Bilibik	
Acid ioglicic	Idem	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 5.1. (continuare)

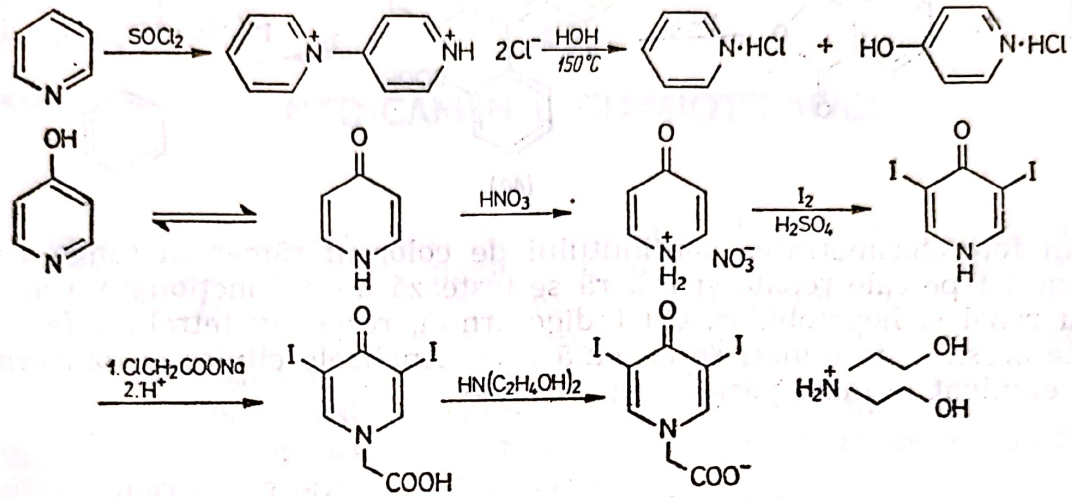
0	1	2
Acid ioxaglic	Hexabrix	
Acid ioxitalamic	Telebrix	
Iohexol	Omnipaque	
Iopamidol	Iopamiro, Solutrast	
Iopromid	Ultravist	
Iotrolan	Isovist, Berlex	

Scanned with OKEN Scanner

0	1	2
Acid iocetamic	Cholebrine	
Acid iopronic	Bilimiro	
Acid iopanoic*	Cistobil, Telepaque	
Iopodat	Biloptin, Oragrafin	
Iopydon	Hytrast+	
Iopidol	Hytrast+	
Diodon	Ioduron, Urograf Iodopiracet	
Propyliodon	Broncho-diagnostin	

M — sare de N-metil-glucamină

această serie cu solubilitatea și toleranța ameliorate (mărirea solubilității asigură eliminare rapidă, deci toleranță bună) este acidul 3,5-diiod-4-piridon-acetic sub formă de sare cu dietanolamină (79, - **Diodon,** *Ioduron*), N-metil-glucamină *(Per-Abrodil M)* sau ester propionic *(Propyliodon).* Rezultă la hidroxilarea piridinei prin încălzire cu clorură de tionil și hidroliză la 150°C a clorurii de piridil-piridiniu. Iodurarea piridonei se face în acid sulfuric 10% la 80°C (a nitratului piridonei) cu iod, iar introducerea restului acetic se face cu mono-clor-acetat de sodiu, în mediu slab alcalin, la 90°C.



(79)

5.1.4. ALȚI DERIVAȚI

Pentru examinarea bronhiilor, uretrelor, glandelor lacrimale se folosește un ulei de garoafe iodurat până la 40% iod, un ulei vâscos comercializat ca **Lipiodol.** Mărirea fluidității se realizează prin separarea acizilor grași din ulei, esterificarea cu etanol și iodurarea esterilor etilici, noul produs cunoscându-se ca *Lipiodol ultrafluid.*

Conținutul mare de iod al acestor substanțe de contrast conferă o bună opacizare Röntgen a căilor examinate, dar și pericolul unei reacții de tip alergic la persoanele cu hipersensibilitate la iod. Aceasta impune ca administrarea i.v. să se facă foarte lent, doar sub control medical, prevăzându-se posibilitatea intoleranței. Revenirea se poate face cu antihistaminice, Romergan, acid ε-amino-capronic, iar la apariția reacțiilor de intoleranță se întrerupe administrarea și se injectează Hidrocortizon-semisuccinat.

5.2. COLORANȚII CA AGENȚI DE DIAGNOSTIC

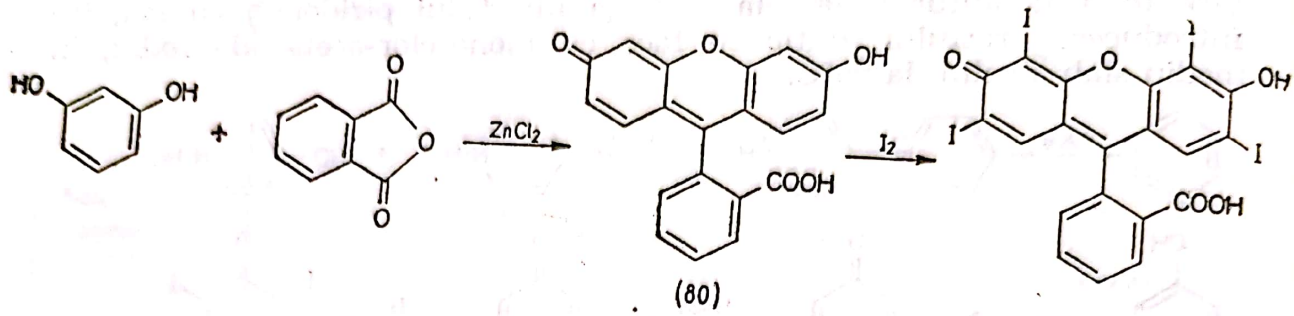
Coloranții cu mare putere de acoperire (coeficient de extincție molar mare) și solubilitate foarte bună sunt agenți de diagnosticare ieftini. Această condiție este realizată de coloranții trifenil-metanici și cianinici.

Soluția 10% de **Fluoresceină** (80) se folosește pentru angiografie, explorare retiniană și verificarea traumelor corneene. Se obține printr-o sinteză modificată a fenolftaleinei. Rezorcina se topește cu anhidridă

Scanned with OKEN Scanner

ftalică și $ZnCl_2$ anhidră, cel mai bine în prezența dimetilformamidei, când sunt limitate produsele secundare. Prin separarea insolubilelor în mediu alcalin și recristalizare din alcool rezultă produsul farmaceutic.

Prin iodurare cu iod-iodură direct în mediu apos alcalin rezultă cu randamente bune **Eosina** (*Erytrosin*, tetraiod-fluoresceina) cu aplicații în verificarea igienei bucale.



(80)

Prin fotocolorimetrarea conținutului de colorant rămas în sânge sau cel eliminat pe cale renală și biliară se testează buna funcționare a aparatului renal și hepatobiliar. Cu Indigocarmin, respectiv tetrabromfenolftaleina aceste determinări se execută ușor. Analizele clinice și tomografia au eliminat în mare parte aceste metode.

5.3. ALȚI AGENȚI DE DIAGNOSTIC

Există foarte mulți agenți specifici de diagnostic, adaptați metodei. Cu sarea dublă de gadoliniu și meglumină (*1*-desoxi-*1*-metil-amino-sorbitol) a acidului dietilen-triamin-pentaacetic (**Acid gadopentetic**) se execută tomografia craniană și spinală prin RMN. Cu **Histamina*** și **Pentagastrin** se stimulează și analizează secreția gastrică, cu **Aminohipurat de sodiu** se realizează diagnoza renală, cu bromura de **Edrofoniu** se testează miastenia gravis și cu **Succimer** (acid *2,3*-di-mercapto-succinic) eliminarea renală a plumbului în îmbolnăvirile profesionale, și multe altele.

Scanned with OKEN Scanner

6.

MEDICAMENTE CHIMIOTERAPICE

În sens strict etimologic, în categoria medicamentelor chimioterapice ar trebui introduse toate medicamentele chimice de sinteză. Termenul original de „chimioterapie" introdus de P. Ehrlich desemna însă posibilitatea de a vindeca un organism invadat de o infecție. Astăzi prin chimioterapie se înțelege tratarea unor boli produse de agenți patogeni cu ajutorul unor substanțe chimice de sinteză sau chiar naturale (agenți chimioterapici) care să nu afecteze sau să afecteze în mică măsură activitatea normală a organismului bolnavului.

Agenții patogeni sunt microorganisme aflate în diversele etape ale evoluției biologice: virusi, ricketsii, protoplaste, bacterii etc., care se diferențiază prin complexitatea morfologică și funcțională.

Virusii sunt cele mai simple forme de viață și au structura cea mai rudimentară: o capsulă proteică sau gluco-proteică în interiorul căreia se găsește material genetic (ARN). Acesta pătrunde într-o celulă și după dizolvarea capsulei începe producerea enzimelor și materialului genetic propriu. Deoarece acționează prin modificarea metabolismului celulei gazdă, o celulă a organismului, posibilitățile de blocare a metabolismului viral sunt reduse. Au dimensiuni geometrice foarte mici în comparație cu alte microorganisme: 17—300 nm. Sunt responsabili de apariția unor boli ca: gripa, poliomelita, pojarul, turbarea, hepatita etc.

Bedsoniile și ricketsiile sunt tot microorganisme ce se dezvoltă intracelular, dar la care apar rudimente de pereți celulari ce le face mai asemănătoare cu bacteriile decât cu virusii. Conțin ARN și ADN, pot sintetiza proteine și se înmulțesc prin scindare binară. Printre ricketsii se numără agenții tifosului exantematic, febrei fluviale japoneze, febrei de tranșee și a celei pătate, transmise de păduche, larve de acarieni, căpușă. Betsonie este agentul limfogranulomatozei (o infecție a limfei) și cel al psitacozei (afecțiune pulmonară cunoscută ca „boala papagalilor" transmisă prin papagal și unele mamifere).

Micoplastele nu au chiar pereți celulari ci doar o membrană cu multe proprietăți asemănătoare celei a bacteriilor. Agenții pneumoniei fac parte din această categorie. Protoplastele sunt ceva mai evoluate și mai au încă unele defecte ale peretelui celular. Protoplaste sunt stafilococii, enterococii, Proteus, ce produc infecțiile din abcese, flegmoane, infecțiile biliare și intestinale.

Bacteriile sunt organismele unicelulare clasice cu perete celular polizaharid-proteic bine format, protoplasmă și nucleu conținând ADN. Unele

Scanned with OKEN Scanner

bacterii generează septicemii, gangrenă gazoasă, tuberculoză, malarie, lepră, bruceloză la unele animale sau oameni, meningite etc.

Numărul mare al microorganismelor a impus, alături de sistematica riguroasă biologică accesibilă specialiștilor, și o categorisire mai mult sau mai puțin empirică bazată pe teste simple. La tratare cu violet de gențiană și apoi cu iod-iodură oxidant microorganismele se colorează în albastru, coloraţie ce dispare la spălare cu etanol sau acetonă (Gram negative) sau nu (Gram pozitive), după cum conțin sau nu conțin ribonucleatul de magneziu. Majoritatea medicamentelor chimioterapice au eficiență diferită asupra celor două tipuri de microorganisme. Bacteriile care după colorarea cu fuxină nu se decolorează la tratarea cu acizi au fost denumite acido-rezistente și s-au dovedit a fi deosebit de greu de distrus.

Medicamentul chimioterapic, ca de altfel toate medicamentele, trebuie să poată fi tolerat de organismul uman sau animal. Agentul chimioterapic trebuie să fie toxic pentru microorganism și, dacă se poate, netoxic pentru organismul uman (cazul ideal). Gradul de tolerare al medicamentului este exprimat prin indicele său terapeutic, raportul între doza letală sau toxică 50% și cea eficace 50%, și trebuie să fie cât mai mare:

$$IT = DL_{50}/DE_{50} \geqslant 10$$

Chimioterapia a fost inițiată prin experiențele lui P. Ehrlich, care a constatat distrugerea agentului patogen al malariei (hematozoarul palustru) la colorarea cu albastru de metilen. Deși malaria nu a putut fi vindecată cu acest colorant, concluziile acestor experiențe au deschis calea unui studiu sistematic, mai întâi în domeniul coloranților apoi a substanțelor cu structură înrudită, găsindu-se remedii pentru unele din bolile tropicale majore (de exemplu tripanosomiaza — boala somnului) în primii ani ai secolului nostru. Cercetări ulterioare au condus la medicamentele organo-arsenice pentru terapia sifilisului și bolii somnului, apoi produsele antimalarice de sinteză.

Etapele importante ale chimioterapiei sunt începuturile lui Ehrlich (1891—1909), apoi descoperirea sulfamidelor (1935) și sinteza industrială a antibioticelor (1943).

Produsele cu acțiune asupra agenților patogeni se clasifică din punct de vedere al acțiunii în bacteriostatice, care opresc dezvoltarea și înmulțirea microorganismului și bactericide care îl distrug. Bactericidele se mai cunosc sub denumirea de dezinfectante sau antiseptice. Funcție de doză și timpul de acțiune, produsele se încadrează într-o categorie sau alta.

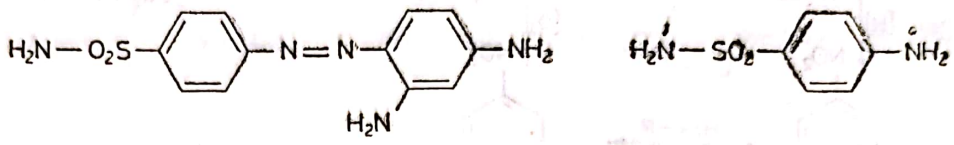
Din familia agenților chimioterapici fac parte antisepticele folosite intern cu acțiune bactericidă nediferențiată pe anumite microorganisme, sulfamidele, antibioticele, antimalaricele, tuberculostaticele, antilueticele, antihelminticele, antiviralele și produsele cu acțiune citostatică.

6.1. SULFAMIDE

În căutarea unor coloranți cu proprietăți bacteriostatice și bactericide s-au sintetizat coloranți azoici simpli cu grupe sulfonamidice, a căror substantivitate pentru fibrele polipeptidice ale lânei și mătăsii conducea la rezistențe sporite la spălare și epuizare mai bună. S-a sperat că aceste grupe vor avea afinitate la „chimioreceptorii" polipeptidici ai microorga-

Scanned with OKEN Scanner

nismelor. Produsele testate in vitro s-au dovedit inactive. În 1935 G. Domagk a constatat activitatea bacteriostatică a unui colorant azoic simplu numit „prontozil roșu" la administrarea sa unor șoareci infectați cu streptococi, colorant care in vitro nu a dat rezultate. Ulterior s-a constatat că activitatea in vivo nu se datorește colorantului ca atare ci sulfanilamidei rezultate la reducerea pe cale biochimică în organismul animal. Descoperirea era esențială și Dogmagk a primit premiul Nobel pentru medicină în 1938.

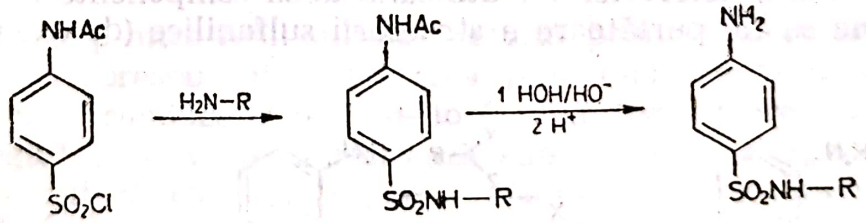


Sulfanilamida s-a dovedit un activ agent chimioterapic și aceasta a declanșat o lungă serie de cercetări, prin care s-au descoperit alte produse cu structură similară de sulfonamide aromatice. Din cele circa 15 000 de sulfonamide sintetizate un număr de câteva zeci sunt folosite și astăzi atât în terapia proceselor infecțioase, cât și în: diabet (sulfamide hipoglicemiante), edeme (sulfamide diuretice), hipertiroidie, hipertensiune etc.

Cum toate aceste sulfonamide derivă formal de la acidul sulfanilic (*p*-amino-benzen-sulfonic) se folosește și termenul de sulfanilamide pentru desemnarea acestei clase de produși. Numeroasele sulfamide sunt derivați în care sunt substituiți unul sau ambii atomi de azot în restul sulfanil —$NHSO_2C_6H_4NH$— și prin convenție s-au numerotat cu N^1 azotul amidic și cu N^4 cel aminic. .

Majoritatea sulfamidelor actuale sunt N^1-substituite. Aceasta face posibilă elaborarea unor metode generale de sinteză. Se folosesc drept materii prime clorura acidului acetilsulfanilic (CAS), clorura acidului *p*-nitro-benzen-sulfonic, sulfanilamida și alți intermediari (de exemplu sulfaguanidina).

1. Condensarea CAS cu o componentă aminică în fază apoasă sau solvent organic, apoi hidroliza grupei acetil la cald cu soluție diluată de acizi sau de alcalii este calea de sinteză cea mai des folosită în obținerea sulfamidelor:

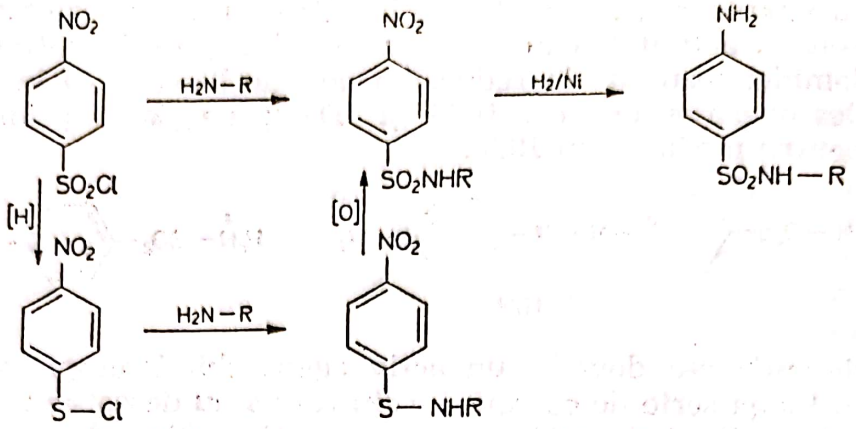


O variantă a acestei sinteze aplicată la aminele heterociclice conținând un azot bazic în heterociclu constă în obținerea unui intermediar disulfonilat care ulterior se transformă în sulfamidă, ca la sulfonilarea 2-amino-tiazolului.

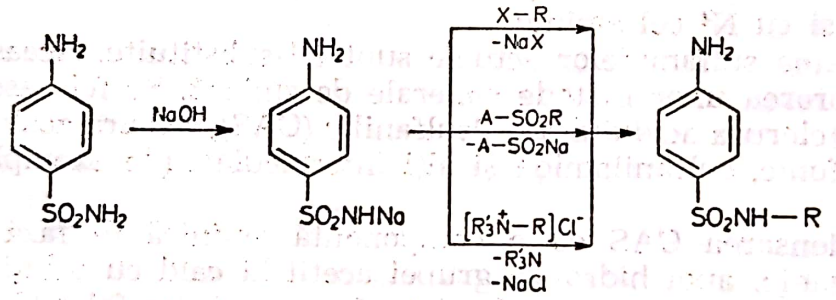
2. Când componenta aminică este scumpă, se folosește o sulfoclorură mai reactivă, *p*-nitro-benzen-sulfoclorura. În locul hidrolizei finale a metodei anterioare, care ar putea afecta stabilitatea grupei sulfonamidice sau a componentei aminice, se procedează la reducere, de regulă catalitică, a grupei nitro. Reacția de sulfonilare are loc în solvent organic în mediu anhidru în prezența unui acceptor de hidracid. Atunci când amina este puțin reactivă este necesară o clorură încă mai reactivă, cea a acidu-

Scanned with OKEN Scanner

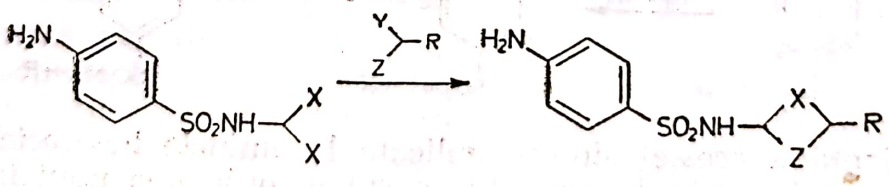
lui sulfenic corespunzător. Pentru aceasta sulfoclorura se reduce la sulfenclorură, iar după reacția cu amina se regenerează gruparea sulfonil la simpla tratare cu perhidrol a produsului obținut.



3. Aciditatea grupei sulfonamidice oferă posibilitatea utilizării direct a sulfanilamidei. Sulfonamida în soluție de hidroxid de sodiu se sodează la N^1, iar sulfonamida sodată reacționează cu un halogenoderivat, o sulfonă sau o sare cuaternară de amoniu, toate derivând de la un heterociclu. Reacțiile au loc în fază apoasă alcalină, unde sarea de sodiu este stabilă, când rezultă tot o sare de sodiu a sulfamidei N^1-substituite. Din faza apoasă sulfonamida precipită la neutralizarea mediului:

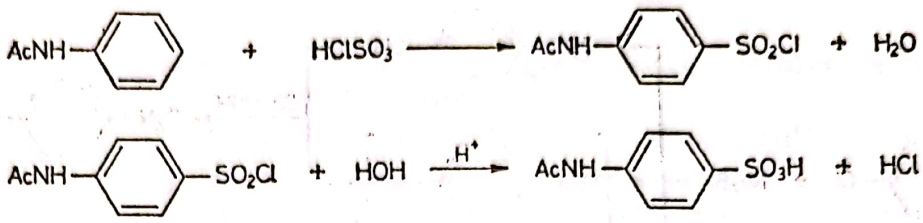


4. În fabricarea unor sulfonamide heterociclice se aplică adesea o metodă de sinteză a heterociclului utilizând două componente potrivite, dintre care una să fie purtătoare a structurii sulfanilice (de exemplu, sulfaguanidina):

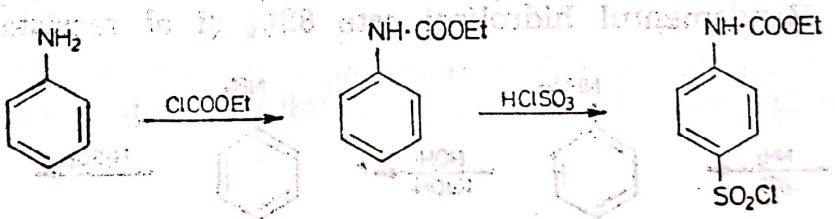


Materiile prime frecvent folosite sunt clorurile acidului acetilsulfanilic și *p*-nitro-benzen-sulfonic, care intervin în metodele **1** și **2**. Obținerea industrială a CAS se face prin clorsulfonarea acetanilidei. În acid clorsulfonic se introduce lent acetanilida uscată într-un reactor de fontă cu agitare eficace, cu o viteză ce nu permite ca temperatura să depășească 15—20°C. Exesul de $HClSO_3$ asigură solubilizarea CAS și omogenitatea masei de reacție (raport molar 5 : 1). Reacția este exotermă, necesită răcire exterioară. După perfectarea reacției la 50—60°C din masa de reacție se separă sulfoclorura prin precipitare într-un amestec de apă și gheață

care asigură și descompunerea excesului de $HClSO_3$. Descompunerea are loc într-un reactor plumbuit. Prin filtrare și spălare pe centrifugă se ajunge la o pastă cu umiditate 10% și pH=2—3 obținută cu randament de circa 80% față de acetanilidă.



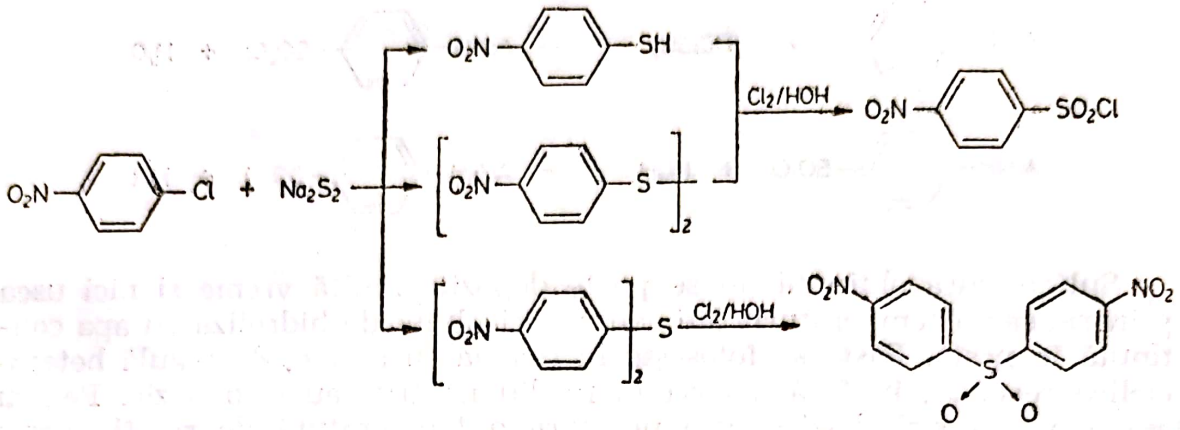
Sulfoclorura obținută nu se poate depozita multă vreme și nici usca prin ridicarea temperaturii din cauza pericolului de hidroliză cu apa conținută în pastă. Pasta se folosește în reacția cu amine, de regulă heterociclice reactive, în fază apoasă în mediu neutru sau slab bazic. Pentru aminele mai slab bazice este necesară o temperatură de reacție peste 100°C și CAS uscat, procesul având loc de obicei în solvent organic anhidru. Uscarea pastei de CAS este o operație dezavantajoasă economic din cauza degradării hidrolitice. Înlocuirea grupei acetil cu etoxicarbonil duce la un produs hidrofob, ce reține cantități mai mici de apă, care se poate usca deoarece hidroliza la cald are loc în proporție incomparabil mai mică. Sulfoclorura fenilcarbamatului se obține în stare anhidră ușor și are reactivitate similară CAS drept care se folosește în cazurile ce impun o sulfoclorură anhidră. Rezultă prin acilarea anilinei cu cloroformiat în solvent organic la cald, eventual în cataliză bazică și clorsulfonarea fenilcarbamatului:



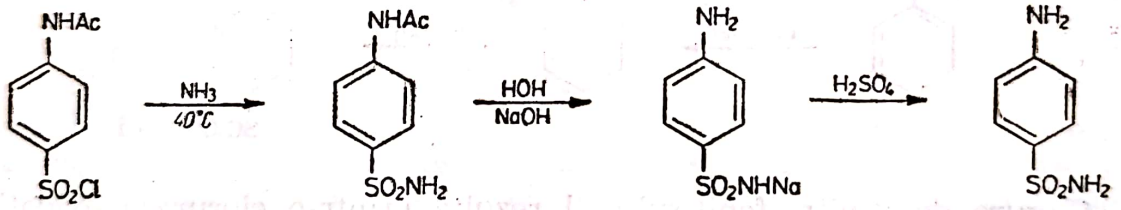
Clorura de p-nitro-fenil-sulfonil rezultă printr-o clorurare oxidativă a tiofenolului corespunzător. Tratarea p-nitro-clorbenzenului cu soluție apoasă de Na_2S conduce la p-nitro-tio-fenolat, dar o mare parte din halogeno-derivatul reactiv se hidrolizează sub acțiunea alcalinității mari a soluției de sulfură alcalină (pH=14). Tamponarea alcalinității se poate face prin transformarea sulfurii în bi- sau disulfură cu H_2S, respectiv cu sulf. Din cauza toxicității H_2S și comodității obținerii disulfurii se apelează industrial la a doua variantă. Este inevitabilă formarea unui amestec de di-aril-disulfură, tiofenol și di-aril-monosulfură. La reducerea alcalinității, din sistem se separă ușor amestecul de sulfuri organice care trece la clorurarea oxidativă cu clor gazos în soluție apoasă-acetică, când rezultă sulfoclorură și sulfonă. Aceasta din urmă rezultă din monosulfură și constituie un produs secundar nedorit, puțin reactiv chimic. Polaritatea sa mare în comparație cu cea a sulfoclorurii permite ca la tratarea masei de reacție cu benzină (solvent nepolar) să se extragă doar sulfoclorura, iar sulfona să rămână în faza apoasă. Din soluția benzinică, sulfoclorura

Scanned with OKEN Scanner

se separă prin distilarea sub vid a solventului. Pentru oxidare se mai poate folosi și amestecul $HCl+HNO_3$, când însă condițiile tehnice sunt mai pretențioase. Calea de obținere a sulfoclorurii din acidul sulfonic sub acțiunea PCl_5 nu are astăzi decât o importanță istorică.



Sulfanilamida (sulfamida albă) este cel mai simplu reprezentant al clasei. Se folosește încă în combinație cu alte bactericide și în medicina veterinară. Rezultă la amonoliza CAS cu soluție amoniacală 25% la 30—40°C în circa 2 ore. Randamentul amidării este aproape cantitativ. Precipitatul se spală cu apă rece pentru eliminarea NH_4Cl și se usucă la 100°C. Hidroliza grupei acetil se face cu soluție apoasă NaOH 15%, la reflux 6 ore sau mai bine în autoclavă sub presiune la 115°C, aproximativ 2 ore. Din reacție rezultă sarea de sodiu a sulfamidei solubilă în faza apoasă. Masa de reacție se neutralizează cu acid sulfuric 50% și precipitatul se recristalizează din apă, când rezultă produsul de puritate farmaceutică. Randamentul hidrolizei este 82% și al recristalizării 90%.



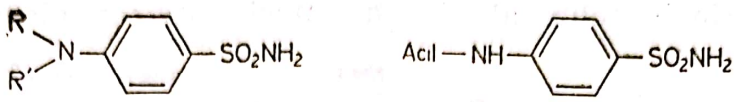
Hidroliza alcalină este mai lentă, solicită condiții mai energice, dar are avantajul desfășurării în fază omogenă datorită solubilizării sărurilor de sodiu ale sulfonamidelor. Hidroliza acidă, deși în general mai eficientă, aici, datorită fazei heterogene, conduce la un produs insolubil cu interiorul particulelor incomplet hidrolizat. Această situație este valabilă și pentru celelalte sulfamide.

6.1.1. SULFAMIDE N^4-SUBSTITUITE

Au activitate mai mică decât a sulfanilamidei sau sunt chiar inactive. Substituirea cu grupe ușor de eliminat in vivo dă produse cu activitate mai mică, dar de durată prelungită, iar când acești N^4-substituiți nu se transformă ușor în sulfamida liberă produsele sunt inactive. Astfel, pro-

Scanned with OKEN Scanner

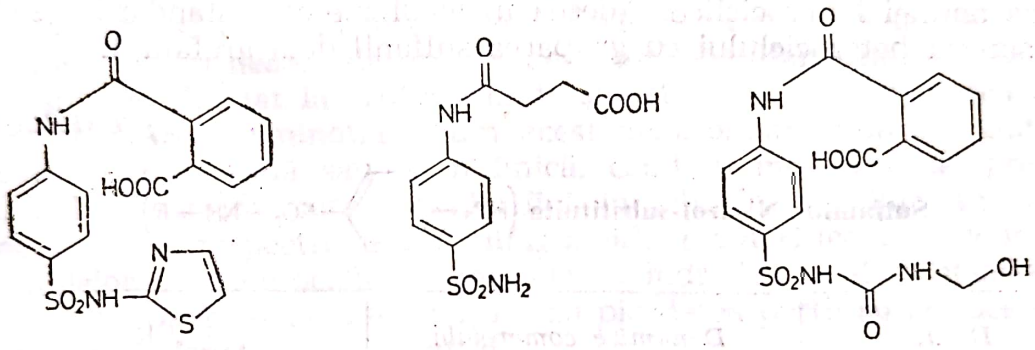
dusele mono- și di-metilate in vivo se pot transforma în sulfamida liberă relativ ușor și păstrează o bună parte din activitatea sulfamidei.



Produsul benzilat (R=H, R′=$PhCH_2$), greu de desalchilat biologic are abia 1/6 din activitatea sulfanilamidei.

Situația este similară în cazul N^4-acilării. Acetil-sulfanilamida este inactivă și este forma metabolizată a sulfanil-amidei. Are solubilitate prea mică pentru eliminarea renală din care cauză cristalizează pe căile renale provocând cristalurie.

Acilarea sulfamidelor heterociclice cu acizi dicarboxilici conduce la produse cu solubilitate mică ce permit atingerea în tractul digestiv a unor mari concentrații. Se folosesc acidul ftalic, maleic și succinic în sinteza sulfamidelor de depozit, cu acțiune de lungă durată: **Ftalil-sulfatiazolul** *(Fluomicin⁺)*, **Sulfasuccinamidul** *(Otomid, Otoralgyl)*, acidul **sulfaloxic** *(Intestin-Eunervil)*.



Acestea hidrolizează lent în organism la sulfamida inițială. Prin benzoilare rezultă un produs insolubil nehidrolizabil, în consecință fără acțiune terapeutică.

6.1.2. SULFAMIDE N^1-SUBSTITUITE

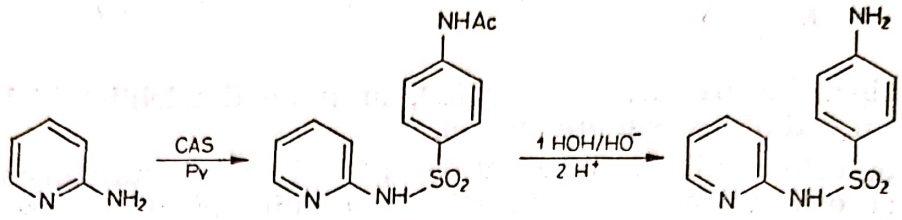
Prin N^1-substituire cu grupe alchil, aralchil, cicloalchil și aril se obțin compuși puțin activi sau inactivi. Doar grefarea grupelor $—CH_2SO_3H$, $—CH_2CONEt_2$ și *p*-salicil au dat produse de o oarecare importanță.

Cele mai importante sulfamide utilizate la actualul nivel al chimioterapiei sunt cele N^1-heterociclic-substituite, un grup omogen de produse mult mai eficiente decât sulfanilamida, cu heterociclii azotați de 5 și 6 atomi.

Prima sulfamidă heterociclic-substituită a fost **Sulfapiridina** *(Jacosulfon⁺)*. Astăzi se folosește foarte puțin. În produsul suedez *Salazopirin* se condiționează cu acid salicilic pentru a fi mai ușor tolerată de organism și se folosește mai ales în colite datorită deosebitei afinități pentru țesuturile conjunctive. Introducerea sa în terapeutică a scăzut mortalitatea pneumoniei de la 25% la 4% și, dacă s-a renunțat la ea, este din cauza descoperirii unor noi sulfamide mai active și mai puțin toxice.

Scanned with OKEN Scanner

Se prepară pe calea standard din 2-amino-piridină și CAS în mediu de piridină, benzen sau acetonă, în prezența trimetil-aminei drept acceptor de HCl, prin hidroliza alcalină a grupei carbonamidice:

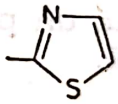
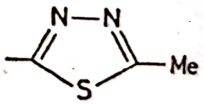
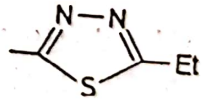
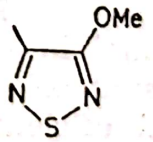
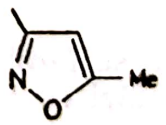
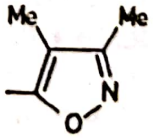


6.1.2.1. Sulfamide N^1-substituite cu azoli

Aceste sulfamide conțin heterocicli cu 5 atomi, ca de exemplu: tiazolul, tiadiazolul, oxazolul, izooxazolul, pirazolul etc., intră în compoziția multor produse actuale. Se prepară prin reacția unei componente aminice heterociclice cu CAS și hidroliză. Cele mai utilizate sunt prezentate în tabelul 6.1. Problema esențială în tehnologia tuturor acestor produse este sinteza aminei heterociclice. Adesea în locul metodei standard *1* se preferă sinteza heterociclului cu gruparea sulfanil deja grefată **4**.

TABELUL 6.1.

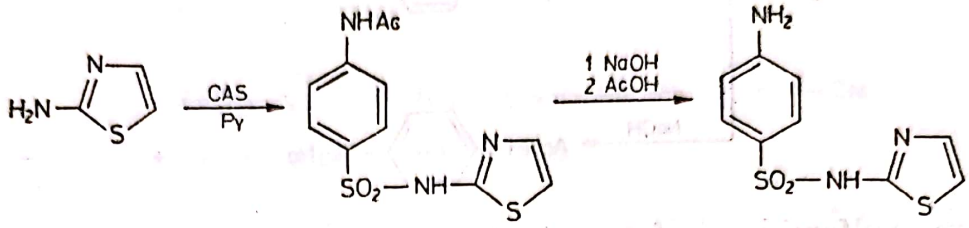
Sulfamide N^1-azol-substituite $(H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-R)$

D.C.I.	*Denumire comercială*	R
Sulfatiazol*	Neosultrin, Peniazol	
Sulfametizol	Uronebacetin, Harnosal+	
Sulfaetidol	Harnosal+	
Sulfametrol	Lidaprim	
Sulfametoxazol	Tagremin+, Sumetrolim+ Biseptol, Bactrim	
Sulfafurazol	Neoxazol*, Sulfizoxazol	

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai folosită din această clasă este **Sulfatiazol**• (80). Are toxicitate foarte mică (se administrează și 12 g/zi), durată de acțiune scurtă, se elimină ușor și este foarte activă împotriva pneumo-, gono-, stafilo-, și strepto-cocilor, a bacililor desinterici și meningococilor, drept care se folosește în infecțiile cele mai diverse.

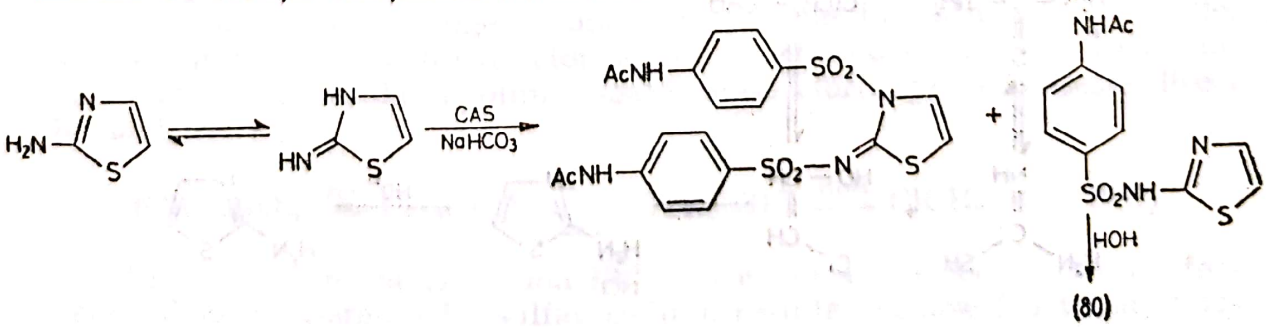
Se poate obține ca și Sulfapiridina prin metoda *1* din *2*-amino-tiazol în piridină în condiții anhidre, apoi hidroliză alcalină și neutralizare cu acid (AcOH, CO_2 etc.):

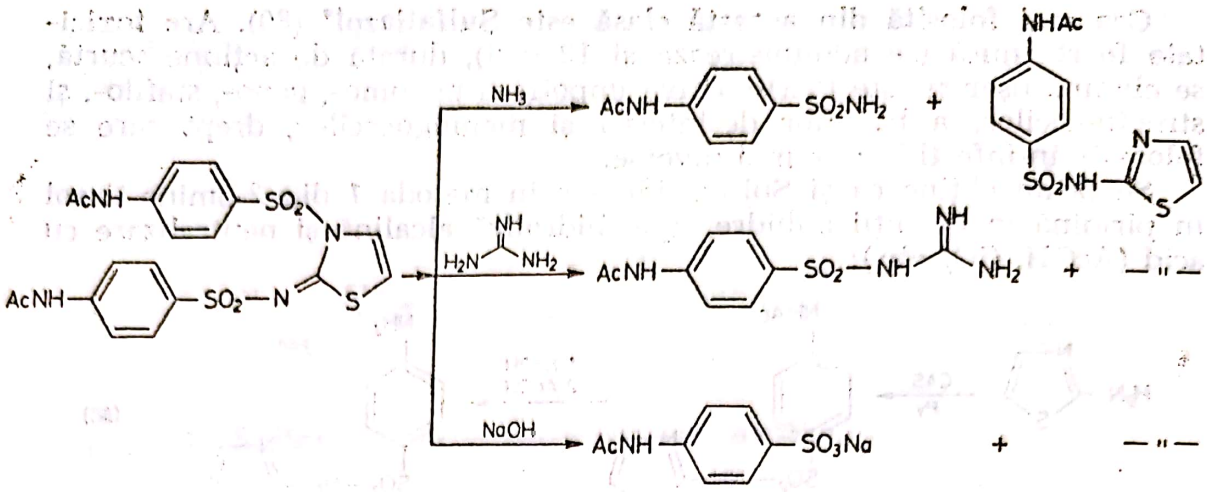


Metoda este dezavantajoasă din cauza mediului de piridină anhidră, care se recuperează, dar prin operații suplimentare și cu consum de energie. S-a pus la punct o metodă care să evite solventul scump, necesitatea de a usca CAS, sau de a folosi sulfoclorura feniluretanului. Se lucrează în soluție apoasă de NaCl în prezența $NaHCO_3$ ca acceptor de HCl. Inevitabil însă se formează alături de derivatul *2*-sulfanil-amino-tiazolic și compusul disulfonilat la azotul aminic și heterociclu. Recuperarea cantităților de CAS și aminotiazol din acest disulfonilat implică o hidroliză cu soluție amoniacală sau guanidinică, când în mediul bazic precipită acetil-sulfanil-amida, care se valorifică în tehnologia sulfanilamidei sau sulfacetamidei, respectiv acetil-sulfaguanidina valorificată în tehnologia sulfamidelor cu heterociclu pirimidinic. O hidroliză alcalină standard cu NaOH ar recupera doar Sulfatiazolul cu pierderea părții sulfanilice transformată în sulfonat de sodiu inutil.

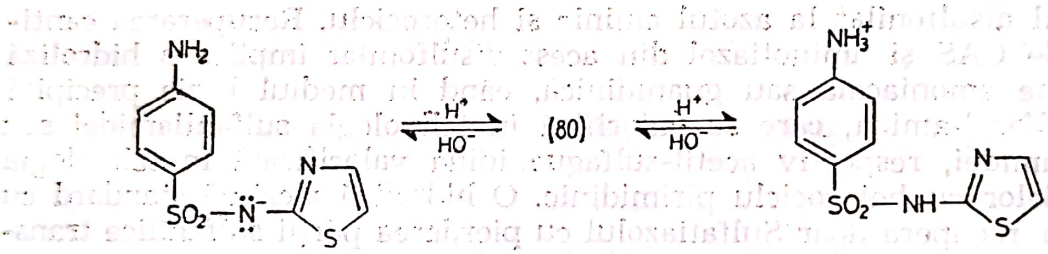
Reacția are loc prin introducere în soluție apoasă de NaCl a pastelor umede de CAS și a *2*-amino-tiazolului, apoi $NaHCO_3$ și agitare până la încetarea degajării de CO_2, după care se perfectează scurtă vreme la 50°C. Amestecul de produse sulfonilate conține di- și mono-sulfanil-derivați în raport de 9/1. La tratare cu NH_3 25% la 95°C, în autoclavă, într-o oră, amonolizează. Prin răcire la 10°C cristalizează acetil-sulfanilamida, care se filtrează. Din filtrat prin neutralizarea sării de amoniu la *p*H=5,5 precipită acetil-sulfatiazolul, ce trece la hidroliza alcalină.

Hidroliza se face cu soluție NaOH 15% în exces 50% față de stoechiometrie, la 100°C câteva ore sau la 115°C mai repede, în prezența unei cantități de NaCl. Rezultă sarea de sodiu a sulfatiazolului care la 10—15°C din soluția salină cristalizează și se filtrează. Prin neutralizare cu acid sulfuric la 10°C până la *p*H=6 rezultă amida liberă, care se separă prin filtrare de soluția conținând sărurile anorganice.



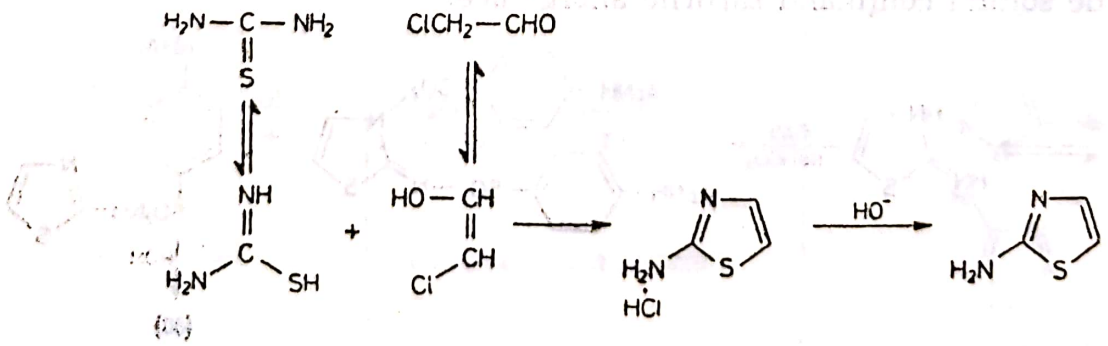


Purificarea sulfamidei se face prin transformarea în sare de sodiu la azotul amidic sau sare de amoniu la cel aminic, forme solubile în fază apoasă, apoi precipitare prin neutralizarea soluției filtrate. Produsul brut se trece în soluție apoasă la 60—65°C cu NaOH sau HCl, se decolorează cu cărbune, iar din filtratul răcit și adus la *p*H=7 precipită Sulfatiazolul* pur:



2-Amino-tiazolul se obține prin condensarea tioureii cu cloracetaldehida în fază apoasă heterogenă la 20°C. Tioureea este puțin solubilă în apă și rezultă sub formă de suspensie cristalină fină prin încălzirea la 75°C a suspensiei apoase, apoi răcirea rapidă la 20°C. Peste suspensie se introduce amestecul de clorurare ce conține componenta cloracetaldehidică în alcool. După 5 h de refluxare a masei, reacția se consideră terminată, se distilă la presiune redusă alcoolul și, prin neutralizarea clorhidratului de amino-tiazol cu NaOH la *p*H=6, precipită și se filtrează amino-tiazolul cu randament de 65% față de tiouree.

La un produs de tonaj apreciabil ca Sulfatiazolul* decizia asupra producerii sale industriale este determinată de considerente economice. Cum sinteza structurii sulfamidice este standard devin importante materiile prime ale sintezei amino-tiazolului.



Tioureea, în ciuda simplității structurale și a necesarului industrial, este încă o materie deficitară. Se prepară din cianamidă și hidrogen sulfurat în prezența amoniacului sau guanidinei. Se folosesc cantități stoechiometrice de $CaCN_2$, soluții apoase de H_2S la 70°C și 5 at presiune de CO_2. Un procedeu industrializat necesită cianamidă de calciu, bisulfură de amoniu și bicarbonat de amoniu la 70—75°C, 0,5—1,5 h. Cei trei reactanți în fază apoasă generează cianamida, H_2S și CO_2 necesar. Deși randamentul nu depășește 45%, prin recircularea filtratelor se ameliorează rezultatele economice.

$$CaCN_2 \xrightarrow{NH_4HCO_3} NH_4HCN_2 \rightleftharpoons NH_3 + H_2N-CN$$

$$NH_4SH \rightleftharpoons NH_3 + H_2S$$

$$H_2N-CN + H_2S \longrightarrow H_2N-CS-NH_2 \rightleftharpoons NH_4SCN$$

Dispariția producției industriale de $CaCN_2$ și toxicitatea H_2S au redus mult valoarea acestei tehnologii.

Cantități mici de tiouree se obțin prin izomerizarea rodanurii de amoniu la 160—170°C în vas inchis. Conversia tiocianatului nu depășește 25% făcând necesară separarea tioureii din amestec. Cu izoalcani sau CCl_4, din soluția apoasă a amestecului precipită aductul molecular al tioureii cu acești compuși, aduct care după filtrare se poate descompune cu apă la cald.

Cloracetaldehida se prepară prin clorurarea oxidantă a etanolului, clorurarea acetaldehidei în mediu apos sau alcoolic sau din materii prime mai scumpe ca acetatul și clorura de vinil. Variantele industrializate se bazează bineînțeles pe etanol și acetaldehidă. Clorurarea soluției metanolice de acetaldehidă, sau, mai avantajos, direct a etanolului 96%, cu clor gazos, în aparatura antiacidă de ceramică sau emailată, la 20—22°C, sub puternică răcire cu solă, până la densitate de circa 1,02, conduce la un amestec de produse (în care, pentru a evita supraclorurarea care are viteză de reacție mai mare, conversia este abia de 15%), amestec ce conține mono-cloracetaldehidă, acetalul și semiacetalul cloracetaldehidei, care trece direct la condensarea cu tiouree.

$$CH_3-CH_2OH \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} CH_3-CHCl-OH \xrightarrow[-HCl]{} CH_3-CHO \xrightarrow{EtOH}$$

$$CH_3CHOH-OEt \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} ClCH_2-CHOH-OEt \rightarrow ClCH_2-CH(OEt)_2 + ClCH_2-CHO$$

Altă posibilitate constă în clorurarea para-acetaldehidei în soluție apoasă sulfurică 20% la 15—20°C cu clor gazos în aparatură de oțel placată cu plumb sub răcire cu solă (reacțiile sunt foarte exoterme, circa 30 kcal/mol) până la atingerea unei densități de 1,30 a masei de reacție, apoi eliminarea excesului de clor solvit prin barbotare de aer. În mediu acid para-acetaldehida depolimerizează. Masa clorurată se folosește direct la condensare.

$$(CH_3CHO)_n \xrightarrow{H^+} CH_3CHO \xrightarrow[-HCl]{Cl_2} ClCH_2CHO \xrightarrow{HOH} ClCH_2-CH(OH)_2$$

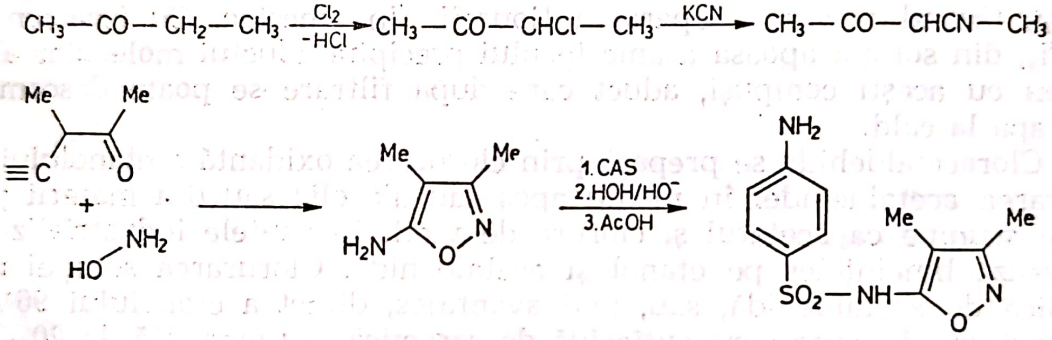
Prin N^4-acilare cu anhidridă ftalică, succinică sau condensare cu formol a 2-sulfanil-amino-1,3-sulfatiazolului rezultă produse foarte puțin so-

Scanned with OKEN Scanner

lubile, inactive ca atare, dar care în organism hidrolizează lent și acționează ca Sulfatiazol. Rezultă la topirea acestuia din urmă cu anhidridele corespunzătoare sau refluxarea cu soluție alcoolică de anhidridă respectiv apoasă de formaldehidă. **Ftalil-sulfatiazolul*** este *2*-ftalil-sulfanilamino-*1,3*-tiazol, o sulfamidă greu solubilă în apă, cu durată lungă de acțiune, bun bacteriostatic, utilizat în desinteria bacilară și preventiv în perioadele ante- și post-chirurgicale la intervențiile pe aparatul digestiv. În intestin hidrolizează, dar datorită absorbției reduse prin peretele intestinal realizează concentrații intestinale mari, ceea ce permite utilizarea în doze reprezentând 1/2 din cele ale Sulfatiazolului.

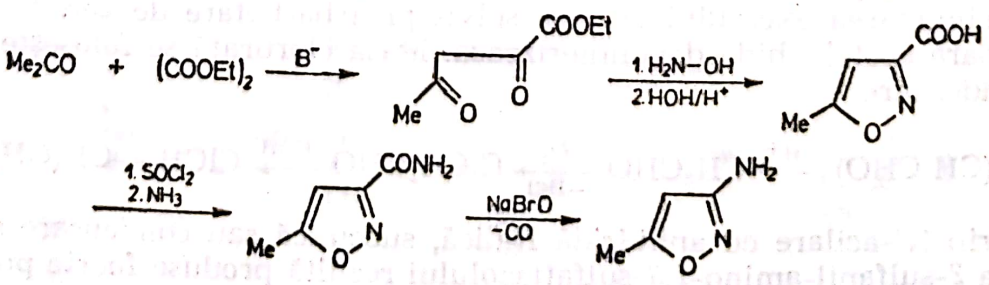
Sulfafurazolul *(Neoxazol*, Sulfizoxazol)* este *3,4*-dimetil-*5*-sulfanilamino-izoxazol, un compus cu toxicitate redusă, care-l face recomandat și în terapiile pediatrice. Sub formă de comprimate sau soluție injectabilă de 4% se administrează în cistite, pneumonii, meningite, amigdalite și otite atât de frecvente la copii. Datorită solubilității mari se elimină rapid prin urină și nu dă fenomene de cristalurie sau alte afecțiuni renale.

Componenta aminică este amino-dimetil-izoxazolul preparat din α-acetil-propionitril și hidroxil-amină. Nitrilul este furnizat de cianurarea produsului reacției de clorurare a metil-etil-cetonei. Sulfamida rezultă prin metoda **1**:

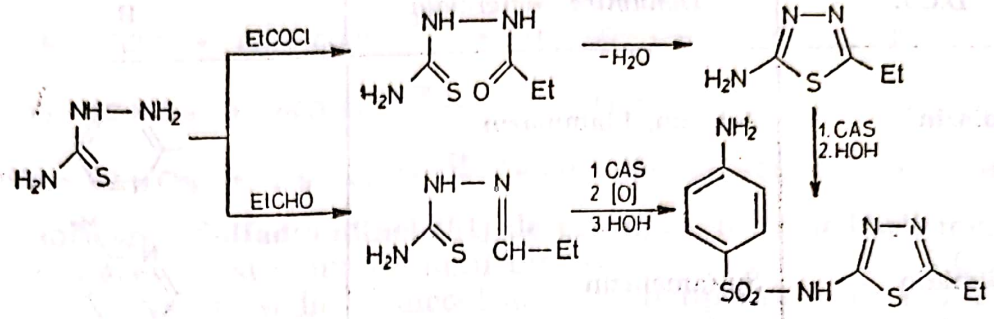


Aciditatea mare a grupei amidice asigură disociere ușoară, solubilitate avansată și transformare în sare cu monoetanolamină (foarte solubilă în apă și aplicată în oftalmologie). De asemenea N^1-acetilarea dă o formă *(Acetilsulfizoxazol, Pediazol)* ușor aplicată ca sirop în pediatrie, ce hidrolizează la nivel intestinal și acționează ca și Neoxazol*.

Un compus foarte energic, activ în infecțiile urinare, pulmonare și septicemii conține un heterociclu similar. **Sulfametoxazolul** conține o structură *3*-amino-*5*-metil-izoxazolică, se absoarbe rapid și se elimină lent, ceea ce permite utilizarea sa în doze de 10—12 ori mai mici decât ale Neoxazolului*. În asociație cu antibacterianul Trimetoprim, *2,4*-diamino-*5*(*3′, 4′, 5′*-trimetoxibenzil)-pirimidina, dă un produs foarte activ și apreciat *(Biseptol)*. Componenta aminică rezultă din acidul aceton-oxalic obținut pe calea condensărilor derivaților carbonilici din acetonă și ester oxalic:



Pentru scheletul *1,3,4*-tiadiazolic se apelează la structura preexistentă a tiosemicarbazidei. Se ciclizează derivații acilați sau tiosemicarbazonele cu aldehidele inferioare. Cu clorură de propionil sau propanal rezultă **Sulfaetidol.**

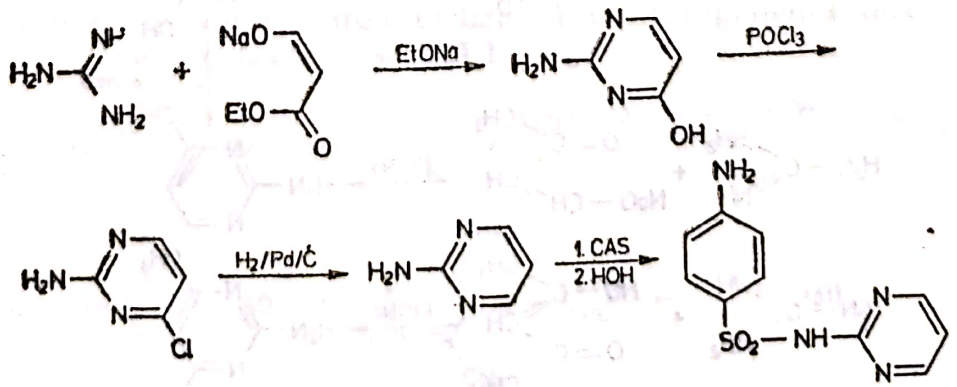


6.1.2.2. N^1-substituite cu azine

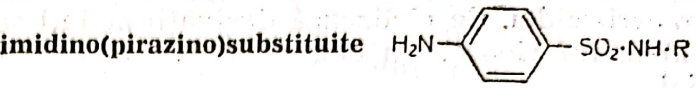
Importanță terapeutică deosebită prezintă și sulfamidele cu heterociclu pirimidinic și piridazinic, mai ales derivații *2*-sulfanil-amino-pirimidinei. Formează o clasă omogenă de produse cu proprietăți terapeutice, structură și sinteză similare (tab. 6.2).

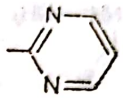
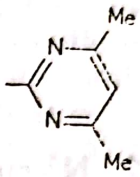
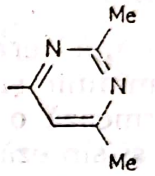
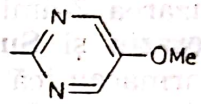
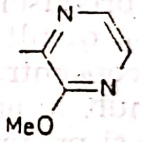
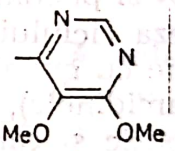
Utilizarea *2*-amino-pirimidinei duce la **Sulfadiazin,** care împreună cu **Sulfamerazin** și **Sulfadimidin** formează baza unei compoziții de specialitate farmaceutică foarte apreciată sub denumirea de *Trisulfapirimidin.* Etalonul produselor din această serie este **Sulfadiazin,** *2*-sulfanil-amino-pirimidina, o sulfamidă care se resoarbe ușor în tractul digestiv și poate atinge o concentrație ridicată în sânge și chiar în lichidul cefalorahidian, la doze mult inferioare celor toxice. Este eficace în infecțiile cu strepto-, meningo- și pneumo-coci.

Sinteza ciclului pirimidinic se face prin ciclizarea unui derivat β-dicarbonilic cu guanidina. Guanidina este o bază instabilă, foarte puternică (ca și amidinele), care reacționează cu CO_2 din aer, hidrolizează în mediu bazic și care se păstrează doar sub formă de nitrat, clorură sau, cel mai bine, de bicarbonat. Cei mai mulți derivați β-dicarbonilici sunt de asemenea instabili la depozitare, când dau reacții de condensare. Mult mai stabile sunt sărurile lor alcaline, în care sarcina negativă se repartizează pe mai mulți centri. Astfel, bicarbonatul de guanidină și sarea de sodiu a esterului formil-acetic în mediu anhidru și cataliză puternic bazică formează izocitozina, a cărei grupă hidroxilică se elimină prin halogenare cu $POCl_3$ și reducere cu zinc, în mediu amoniacal sau catalitic, în mediu bazic:

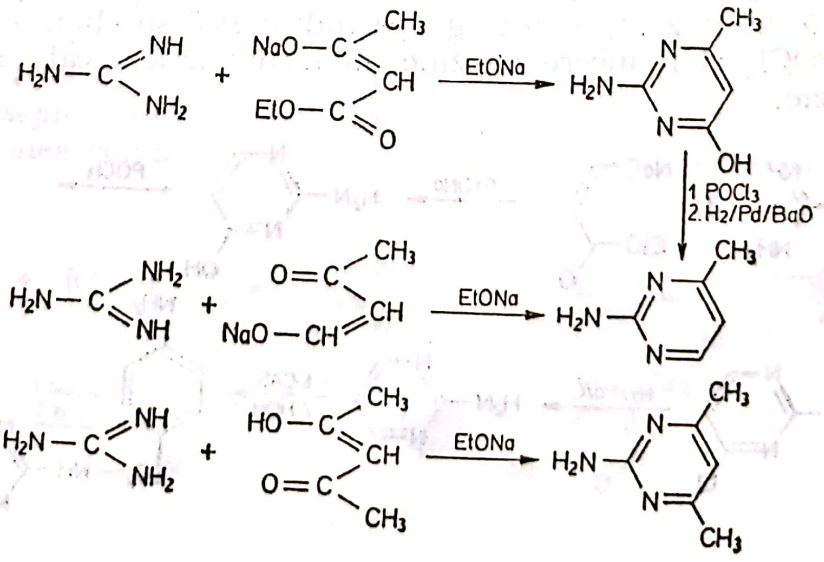


TABELUL 6.2.

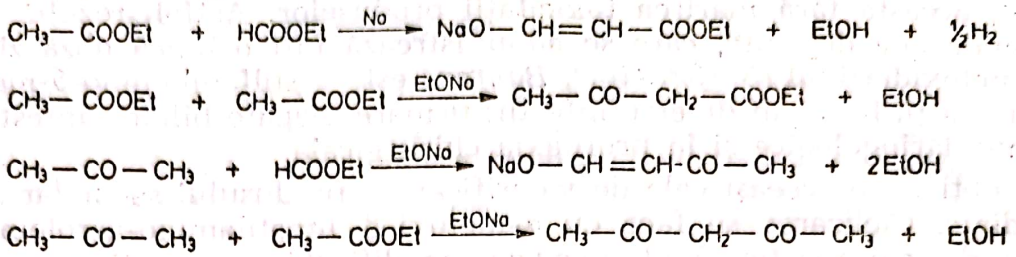
Sulfamide N^1-pirimidino(pirazino)substituite 

D.C.I.	*Denumire comercială*	R
Sulfadiazin	Adiazin, Flammazin	
Sulfadimidin	Sulfametazin	
Sulfisomidin	Didrosulfon	
Sulfametoxidiazin	Sulfametin	
Sulfalen	Longum	
Sulfadoxin	Fansidar+	

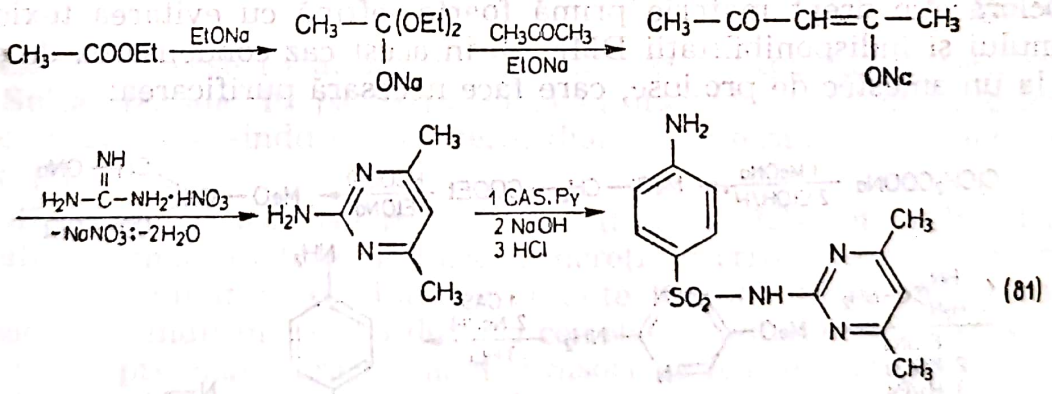
Condensări similare cu formil-acetonă sodată sau ester acetil-acetic respectiv cu acetil-acetonă vor da *2*-amino-*4*-metil- și *2*-amino-*4,6*-dimetil-pirimidina, componente ale Sulfamerazinei și Sulfadimidinei.



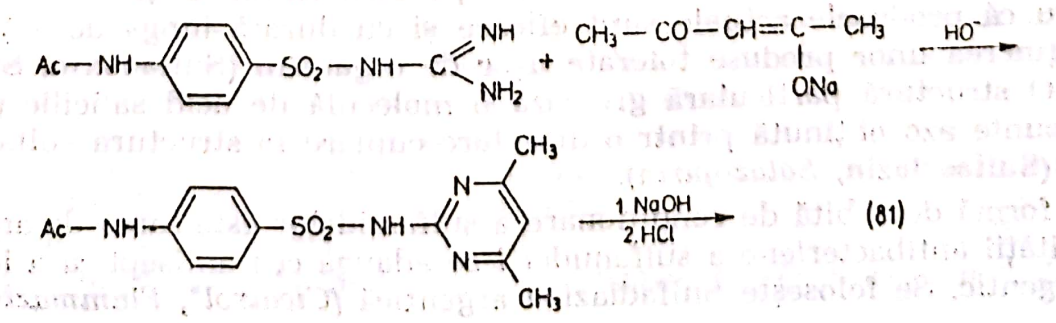
Componentele β-dicarbonilice rezultă la condensare de esteri sau a esterilor cu acetona în condițiile unei reacții **Claisen** (în prezență de Na, EtONa, $NaNH_2$):



În fabricarea **Sulfadimidinei** (81) de exemplu, intermediarii importanți sunt acetil-acetona și amino-dimetil-pirimidina. În toluen la 75°C are loc formarea EtONa din sodiu și alcool absolut, temperatura de reacție menținându-se sub punctul de topire al sodiului prin reglarea debitului de alcool la introducerea în suspensia toluenică de sodiu. În masa formată, la 35°C se introduc acetatul de etil, apoi acetona. După perfectare 1 h la 70°C rezultă o suspensie roșu-închis ce conține acetil-acetonă, acetil-acetonă sodată, dar în mod inevitabil și derivații secundari (ester acetil-acetic, produse de autocondensare ale acetonei și acetil-acetonei etc.). Prin distilarea amestecului până la 105°C sub vid se elimină compușii nereacționați, solventul și alcoolul cu obținerea unui reziduu ce conține încă etoxid de sodiu. Prin introducerea unei soluții de azotat de guanidină are loc formarea amino-pirimidinei și distrugerea etoxidului. Prin neutralizarea soluției cu CO_2 are loc și hidroliza excesului de acetil-acetonă sodată, iar la rece cristalizează amino-pirimidina. Sulfanilarea cu CAS are loc în piridină anhidră la 65°C timp de 4 h, la rece cristalizând produsul acetilat care hidrolizează standard:

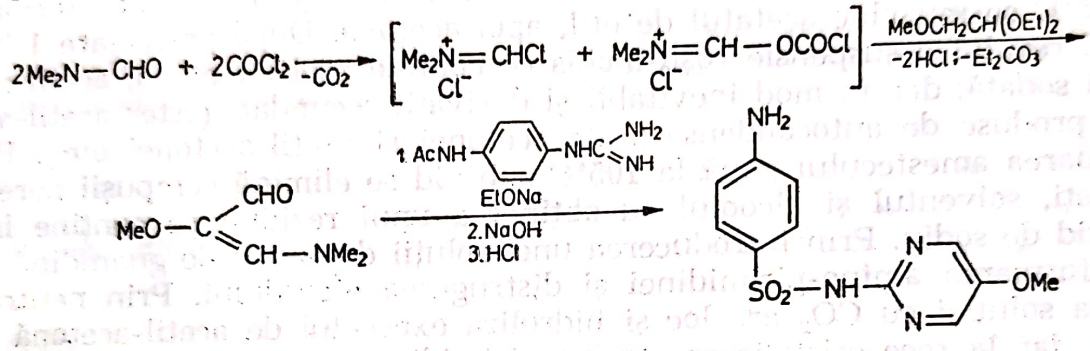


Evitarea piridinei de import, a CAS uscat și valorificarea unui subprodus al tehnologiei Sulfatiazolului se realizează prin folosirea acetil-sulfaguanidinei în condensarea ciclizantă cu componenta dicetonică în fază apoasă (cu acetil-acetona sodată brută).

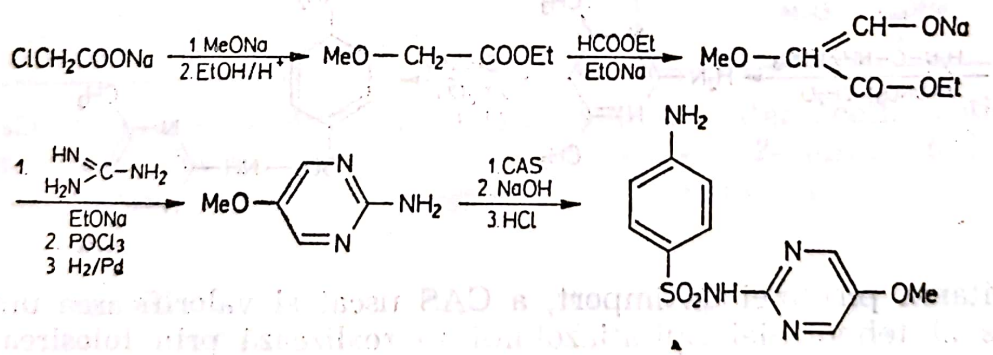


Grefarea pe nucleul pirimidinic a uneia sau a două grupe metoxi face ca noile produse să aibă aceeași absorbție și eficacitate antimicrobiană bună ca cele anterioare, dar o eliminare lentă, un timp de acțiune îndelungat, aceasta fără mărirea toxicității produselor. Astfel, rezultă unele sulfamide „de depozit", care se administrează într-o unică doză zilnică. **Sulfametoxidiazinul** *(Sulfametin*, Bayren)* este *2*-sulfanilamino-*5*-metoxi-pirimidina utilizată în diverse infecții: urinare, hepato-biliare, intestinale, orto-rino-laringologice și în profilaxia chirurgicală.

Se obține pe aceeași cale de valorificare a produsului secundar sulfaguanidinic. Ciclizarea se face cu α-metoxi-β-dimetilamino-acroleina rezultată dintr-o reacție Vilsmeier modificată a dimetil-formamidei în prezență de $COCl_2$ cu un enol (aici acetalul metoxi-acetaldehidei). În soluție de *1,2*-dicloretan fosgenul reacționează cu dimetilformamida dând un amestec de produse cu reactivitate mare, care cu acetalul conduce la componenta de ciclizare:



O sinteză pe calea **1** implică obținerea amino-metoxi-pirimidinei. Când nu este disponibilă acetilsulfaguanidina, se preferă utilizarea acidului monocloracetic drept materie primă foarte ieftină cu evitarea toxicității fosgenului și indisponibilității DMF. Și în acest caz condensarea de esteri duce la un amestec de produse, care face necesară purificarea:



Dezideratul major în sinteza sulfamidelor N^1-heterociclic-substituite moderne nu mai este mărirea activității bacteriosatice și bactericide, pentru că produsele actuale sunt eficace și cu durată lungă de acțiune, ci obținerea unor produse tolerate ușor de organism (**Sulfadoxin, Sulfalen**). O structură particulară grefează o moleculă de acid salicilic printr-o punte azo obținută printr-o diazotare-cuplare la structura sulfapiridinei (**Sulfasalazin,** *Salazopirin*).

O formă deosebită de condiționare a sulfamidelor este sarea de argint. Activității antibacteriene a sulfamidei i se adaugă cea antiseptică a ionului argentic. Se folosește Sulfadiazina argentică *(Cicatrol*, Flammazin)* în

Scanned with OKEN Scanner

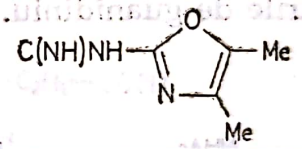
unguente dermatologice. Se obține la tratarea soluției apoase de sare sodică a sulfamidei cu $AgNO_3$ la *p*H neutru, când sarea argentică, mai puțin solubilă, cristalizează.

6.1.2.3. N¹-Acil-sulfanilamide

Derivații N¹-acilați s-au sintetizat în ideea modificării proprietăților farmacodinamice ale sulfamidelor, adică a vitezelor de absorbție și eliminare. De regulă produsele comerciale din această serie sunt ușor tolerate și cu solubilitate mărită față de sulfanilamidă (tab. 6.3).

TABELUL 6.3.

Sulfamide N¹-acilate $(H_2N-C_6H_4-SO_2\cdot NH\cdot A)$

D.C.I.	*Denumire comercială*	A
Sulfacetamida*	Colisol	$CO\cdot CH_3$
Sulfabenzamid	Neosultrin	$CO\cdot Ph$
Sulfadicramid	Irgamid	$CO\cdot CH=CMe_2$
Sulfaguanidin	Enterocin, Jacosulfon+	$C(NH)NH_2$
Sulfaguanol	Enterocura	

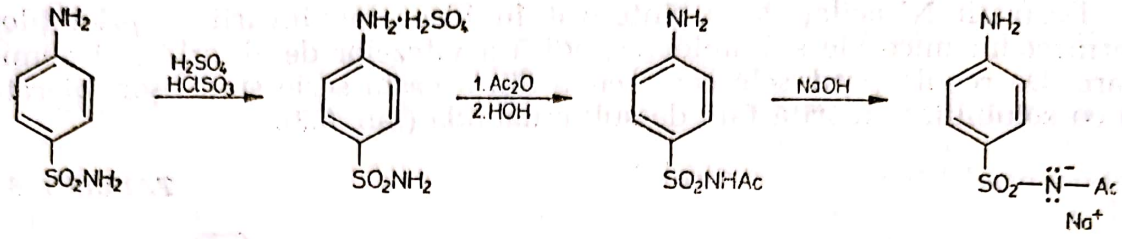
Deși toate acestea s-au bucurat de utilizări terapeutice, la ora actuală doar **Sulfacetamida*** își păstrează locul în arsenalul bacteriostaticelor, celelalte produse folosindu-se ca intermediari în sinteza sulfamidelor heterociclice **(2)**.

Sulfacetamida* este cel mai simplu derivat: N¹-acetil-sulfanilamida. Solubilitatea mare evită cristaluria (concrețiuni cristaline pe căile urinare apărute ca rezultat al solubilității scăzute a sulfamidei), dar activitatea biologică este mult mai slabă decât a celorlalte sulfamide. Grupa NH amidică are un pregnant caracter acid și disociază foarte ușor. *Sulfacetamida sodică** dă soluții neutre aplicate în oftalmologie, oto-rino-laringologie, infecții cutanate și urinare, foarte bine tolerate de mucoase și piele. Soluțiile de 10, 15 și 20% se condiționează ca sirop sau soluții injectabile i.m.

Acetilarea sulfanilamidei pune problema selectivității: N^4 este mult mai bazic decât N^1 și este necesară blocarea sa. Aceasta se face prin transformare în sare de amoniu, dar cum bazicitatea sa este totuși redusă, aceasta se realizează doar cu acizi puternici în mediu anhidru. Sulfanilamida se tratează cu un amestec de acid sulfuric și clorsulfonic în exces la 40°C, când se formează sulfatul corespunzător, după care se acetilează cu Ac_2O formată in situ din AcOH glacial sub acțiunea deshidratantă a amestecului de acizi la 30°C. La turnarea în apă cu gheață, masa de reacție se dizolvă. Se formează inevitabil și derivatul N^1,N^4-diacetilat, care precipită la *p*H=1 și se filtrează. Neutralizarea masei de reacție cu NaOH

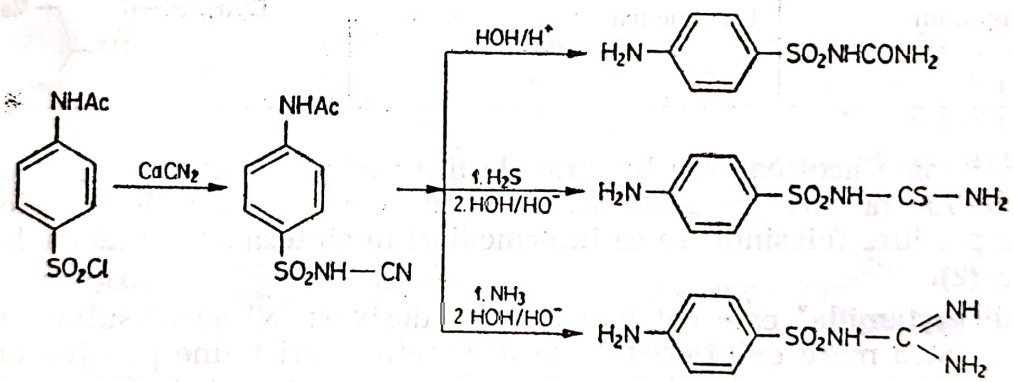
Scanned with OKEN Scanner

40% până la *p*H=4 face să precipite și sulfacetamida brută. Eliminarea micilor cantități de sulfanilamidă nereacționată se face prin dizolvare în mediu amoniacal, când se solvă doar Sulfacetamida la *p*H=7, filtrarea sulfanilamidei și reprecipitarea la *p*H=4, cu HCl, a Sulfacetamidei purificate (concentrație 99%).



Separarea celor trei produse din amestec se face pe baza acidității lor net diferite, care scade de la diacetil- la N^1-acetil-, N^4-acetil-, apoi la -sulfanilamidă. În purificarea produsului brut se evită folosirea NaOH care hidrolizează parțial grupa acetil abia grefată.

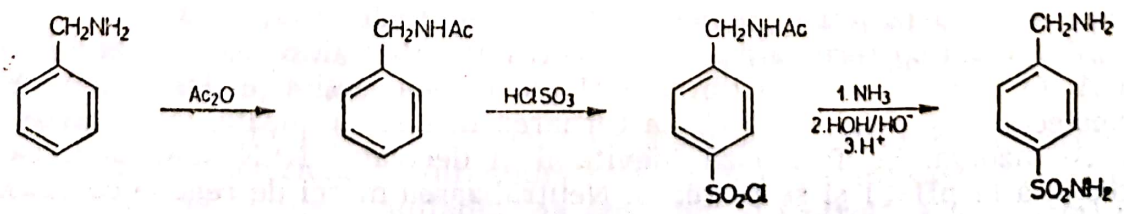
Sulfaguanidina rezultă în cantități suficiente din tratarea cu guanidină a tiazolului disulfanilat. O metodă generală este totuși tratarea CAS cu o soluție de cianamidă de calciu, când rezultă N-acetil-sulfanil-cianamida. Hidroliza acidă a acesteia conduce la **Sulfacarbamidă.** Tratarea cu soluție alcoolică de H_2S în prezență de Et_2NH și tetrametiltiuram la 70°C și saponificare dă **Sulfatioureea,** iar într-o manieră similară, dar cu soluție amoniacală dă **Sulfaguanidină** mai ieftină decât cea obținută din sărurile de guanidiniu.



Benzoilarea și acriloilarea se face cu PhCOCl/Py și ester dimetilacrilic.

O structură deosebită a sulfamidelor o prezintă **Mafenidul** *(Sulfamylon, Homosulfamida)* cu o punte metilenică intercalată între nucleul aromatic și N^4. S-a dovedit activă împotriva microorganismelor anaerobe și se folosește în infecții superficiale sau grave (de exemplu, gangrena gazoasă) cu acest tip de microorganisme.

Se obține pe aceeași cale ca și Sulfanilamida pornind însă de la benzilamină în locul anilinei. Acetilarea cu Ac_2O decurge ușor și rapid, dar sulfoclorurarea este mai puțin selectivă:

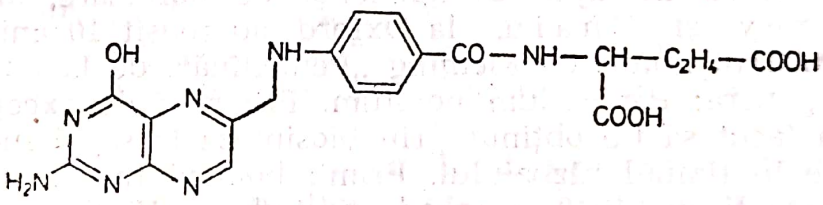


Activitatea antibacteriană a sulfamidelor se datorește structurii sulfanilamidice, izomerii orto- și meta-substituiți dovedindu-se inactivi. Modificările efectuate pe structura de bază a sulfanilamidei vizează doar substituirea celor doi atomi de azot cu obținerea unor produse cu durată de acțiune, activitate bacteriostatică, solubilitate și toxicitate diferite. N^4-substituirea cu radicali acil (acetil, carbamil) micșorează activitatea mult, cu radicali ai acizilor dicarboxilici (ftalic, succinic) se micșorează solubilitatea, cu radicali alchil scurt se reduce activitatea și se mărește în oarecare măsură durata de acțiune, iar cu radical Ph, $PhCH_2$ sau alchil superior se anulează proprietățile antimicrobiene.

N^1-substituirea generează produsele cele mai active și utilizate din această serie: introducerea radicalilor heterociclici mărește mult activitatea, cea a radicalilor acetil, aril-sulfonil o reduc, iar a radicalilor fenil, alchil o anulează.

Timpul, intensitatea de acțiune și toxicitatea produselor derivă din capacitatea organismului de a le transforma în sulfanilamidă, care probabil acționează în mecanismul de blocare a dezvoltării microorganismelor. Produsele ce se transformă lent (eliminarea N^4-acil sau N^4-alchil) au durată mai lungă de acțiune, cele ce nu se hidrolizează (N^1- sau N^4-fenil) sunt inactive.

Acțiunea bacteriostatică a sulfamidelor este anulată de acidul *p*-aminobenzoic. Acest acid intră în componența unui factor esențial de creștere a microorganismelor: acidul folic sau pteroil-glutamic, una din vitaminele B.



Mecanismul de acțiune al sulfamidelor constă în înlocuirea acidului *p*-aminobenzoic din structura acidului folic cu acidul sulfanilic sau cu sulfanilamida N^1-substituită. Prin aceasta se blochează reacțiile metabolice în care acidul folic acționează drept coenzimă; factorul anhidrocitrovorum este agentul de N,S,C,O-metilare, de introducere a punților metilen și închideri de ciclu prin metinilare, reacții extrem de frecvente în sinteza aminoacizilor, purinelor, hormonilor etc. Unele microorganisme, care nu-și sintetizează acidul folic, ci îl primesc din exterior, nu sunt sensibile la acțiunea sulfamidelor.

Această teorie a antagonismului competitiv (sulfamidele concură acidul *p*-aminobenzoic la sinteza acidului folic cu formare de antagoniști folici) se aplică astăzi în explicarea multor mecanisme de acțiune a substanțelor fiziologic active și a antagoniștilor lor. Condiția cerută este ca antagonistul să difere chimic de medicament, dar să aibă o serie de proprietăți apropiate: dimensiuni moleculare, densități electronice ale unor centri de acțiune, aciditate, conformație sterică etc.

Forma activă a celor mai multe sulfamide în organism este cea disociată, iar această formă disociată are dimensiunile geometrice (2,4×6,5 Å) puțin diferite de ale anionului *p*-amino-benzoat (2,3×6,7 Å).

Constanta de disociere a acidului *p*-aminobenzoic ($K_a=4{,}68\cdot10^{-5}$) și a sulfanilamidei ($K_a=10{,}43\cdot10^{-11}$) sunt mult diferite. Constantele de diso-

Scanned with OKEN Scanner

ciere ale sulfamidelor variază în limite foarte largi, de la 10^{-3} la 10^{-11}, ceea ce a permis încercări de corelare a activității bacteriostatice cu aciditatea. Reprezentând grafic lg $1/C$ funcție de p_{K_a} unde C este concentrația minimă la care o sulfamidă este activă împotriva unui agent standard (Escherichia coli), rezultă o curbă cu un maxim pregnant, care evidențiază excelenta activitate a sulfamidelor cu $K_a \approx 10^{-7}$. Scăderea sau mărirea acidității de la aceste valori se soldează cu micșorarea capacității de bacteriostază. În adevăr față de Sulfatiazol*, Sulfamerazin și Sulfadimidin (p_{K_a}=7—7,4), activitățile Sulfacetamidei (p^{K_a}=5,4), Sulfanilamidei (p_{K_a}=10,5) și Sulfaguanidinei ($p_{K_a}>11$) sunt mult mai scăzute. Aceasta înseamnă că N^1-substituenții sulfanilamidei trebuie astfel aleși, încât activitatea noii sulfamide să se încadreze în valorile optime.

6.2. ANTIBIOTICE

Premiul Nobel pentru medicină pe anul 1945 s-a acordat lui Al. Fleming, H. W. Florey și F. Chain pentru descoperirea penicilinei. În 1929 Fleming a sesizat că într-o cultură veche de stafilococi infestată din întâmplare cu un mucegai, stafilococii din zona adiacentă mucegaiului erau distruși. Era un cunoscut efect de antagonizare a două microorganisme. Fleming a încercat să obțină principiul activ generat de mucegai și aceste încercări au dat greș din cauza instabilității penicilinei. Cu ajutorul tehnicilor de liofilizare, abia puse la punct, Florey și Chain, la Oxford, au reușit 10 ani mai târziu să separe produsul numit de Fleming „Penicilină", de la numele mucegaiului ce-l genera: Penicillium notatum. Proprietățile excepționale ale produsului a făcut să fie obținut prin biosinteză la scară industrială în Statele Unite în timpul războiului. Primii bolnavi tratați cu Penicilină au fost combatanții din 1942, iar producția industrială a demarat în 1943.

Antibioza este fenomenul prin care un microorganism se apără de un altul prin sinteza unor substanțe toxice pentru intrus, prin consumarea surselor de glucide, prin modificarea *p*H-ului sau tensiunii superficiale etc. Faptul că un microorganism poate opri dezvoltarea unuia din altă familie a fost pusă în evidență de L. Pasteur, iar ipoteza că antibioza se realizează prin producerea unor substanțe care împiedică dezvoltarea intrusului aparține lui V. Babeș.

Antibioticele formează un grup de substanțe chimice de structuri foarte diverse provenite din metabolismul celulelor vii, de la structuri foarte simple, care se pot reproduce prin sinteze chimice (cicloserina) până la structuri foarte complexe (macrolidele) care se obțin prin biosinteză și se extrag din mediile de cultură. Unele dintre ele se obțin industrial pe cale sintetică (cloramfenicolul), dar foarte puține se obțin economic prin sinteză chimică totală. Procedeul de obținere fundamental rămâne cel fermentativ, biosinteza efectuându-se cu ajutorul unor organisme simple din familia mucegaiurilor și bacteriilor. Modificarea structurilor naturale prin semisinteză conduce la o altă mare categorie de produse, înrudite mult cu cele naturale, dar cu proprietăți mai avantajoase din punct de vedere terapeutic.

Dacă descoperirea penicilinei se datorește într-o oarecare măsură hazardului și deopotrivă activității perseverente a lui Fleming și

Scanned with OKEN Scanner

Florey, celelalte antibiotice s-au descoperit printr-o activitate foarte tenace și sistematică a sute de cercetători.

Chiar dacă plantele inferioare sunt astăzi folosite exclusiv în biosinteza antibioticelor, această proprietate nu este neapărat apanajul lor. Unele sunt produse și de plante superioare: usturoiul, atât de apreciat în evul mediu și consumat și astăzi preferențial de popoarele orientale, conține garlicină și alicină care, chiar dacă sunt mai puțin active decât cele utilizate curent, sunt eficiente în eliminarea afecțiunilor digestive.

În descoperirea noilor antibiotice s-a plecat de la constatarea simplă că în sol, cu mici excepții, nu se găsesc agenți patogeni. Deci mucegaiurile din sol produc antibiotice capabile să-i distrugă. S-au recoltat probe de sol din întreaga lume și s-au verificat proprietățile antibiotice ale culturilor de mucegaiuri găsite. Cloramfenicolul s-a descoperit în urma analizei a 6 000 probe de sol de pe tot globul și studierea a 20 000 de sușe diferite pentru ca abia un mucegai din Venezuela să se dovedească util, iar Eritromicina s-a descoperit prin studierea unei sușe de actinomicet din insulele Filipine.

Colectivele de lucru angrenate în aceste cercetări au asemenea capacități încât la 2 ani de la evidențierea unui nou antibiotic în mediul de cultură al sușelor studiate se determină structura chimică a antibioticului și se pune la punct obținerea sa industrială.

Parametrul esențial în obținerea antibioticelor este calitatea susei. Cea mai mare parte din cercetarea în acest domeniu este îndreptată în direcția măririi productivității tulpinilor. Prin procedee specifice biologiei sunt generați noi mutanți, iar prin selectarea acestora rezultă cei cu proprietăți avantajoase. Astfel, în obținerea penicilinei, la 12 ani de la începuturile industrializării, productivitatea tulpinilor a crescut de aproape 400 de ori.

De obicei o tulpină produce o familie de produse cu structură asemănătoare, dar activitate terapeutică diferențiată. Prin introducerea în mediul de cultură a unor precursori (structuri intermediare în biosinteză) chimici, biosinteza este dirijată în sensul obținerii prioritare a unei anume structuri. Astfel, prin introducerea în mediul de cultură al tulpinilor de Penicillium a fenil-acetamidei se obține aproape exclusiv Penicilina G, iar cu acid fenoxiacetic este stimulată biosinteza Penicilinei V.

Funcție de natura chimică, antibioticul aflat în mediul de cultură sau în miceliu se separă prin câteva procedee caracteristice: extracție cu solvent organic, adsorbție pe cărbune sau alumină, reținerea pe schimbători de ioni etc.

Extrem de diverse structural, antibioticele se sistematizează în câteva clase mai mult sau mai puțin omogene: penicilinele și ciclosporinele cu structură β-lactamică, clasa streptomicinei cu structură amino-glucozidică, tetraciclinele naftacenice parțial hidrogenate, macrolidele cu macrocicluri lactonice, antibioticele polipeptidice etc. Primele trei categorii plus cloramfenicolul sunt considerate majore și toate celelalte minore.

Eficiența antibioticelor, prețul lor în continuă scădere și comoditatea administrării au făcut foarte populară această clasă de medicamente. Inevitabil a apărut și utilizarea empirică, fără prescripție de specialitate, de către public a acestora, urmarea fiind accidentele medicamentoase. Începând cu 1977 în farmaciile din România se eliberează antibiotice doar pe baza rețetei eliberată de un cadru cu pregătire de specialitate.

Scanned with OKEN Scanner

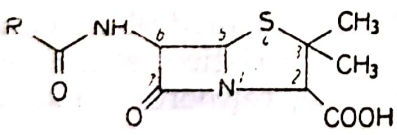
Microorganismele patogene (pneumococi, streptococi, bacili difterici, fungii diverse) sunt sensibile la unul sau mai multe antibiotice. În principiu se cunosc agenţii patogeni a căror dezvoltare este blocată de fiecare antibiotic. Aceştia însă, de-a lungul anilor, pe baza legii selecţiei naturale, s-au adaptat la antibiotice: speciile mai sensibile la antibiotice au fost distruse lăsând locul unora mai rezistente. Pentru distrugerea tipurilor rezistente sunt necesare alte antibiotice mai active din aceeaşi clasă, sau antibiotice din altă categorie structurală. Aceasta pentru că microorganismul transmite descendenţilor săi pe lângă rezistenţa dobândită la un anumit antibiotic şi o rezistenţă la întreaga clasă structurală din care antibioticul face parte. Pentru evitarea instalării rezistenţei „încrucişate" adeseori se foloseşte un tratament combinat de antibiotice diferite sau antibiotice şi sulfamide ori bactericide, deoarece adaptarea concomitentă la doi agenţi terapeutici este puţin probabilă.

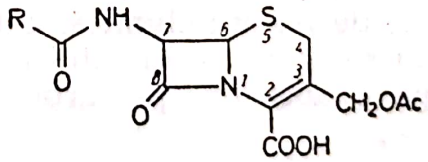
În cazul în care agentul patogen nu răspunde la tratamentul cu antibiotice este necesară efectuarea antibiogramei, care evidenţiază tipul de antibiotic sau alt bactericid la care respectivul microb este sensibil. Setul complet de compuşi din trusele de antibiograme conţine 20 de antibiotice şi 4 agenţi antiseptici.

Antibioticele sunt active în concentraţii foarte mici, mult inferioare concentraţiilor realizate cu alte medicamente. Din această cauză exprimarea concentraţiilor în g/l sau a dozelor în g şi mg este puţin adecvată. Se foloseşte „unitatea internaţională" (UI) atât pentru exprimarea concentraţiei (UI/ml) cât şi a cantităţilor de antibiotice. UI este cantitatea exprimată în μg (γ) dintr-un antibiotic care acţionează asupra unui agent patogen standardizat (Staphilococus aureus) şi diferă de la un antibiotic la altul. De exemplu, UI pentru Penicilina G sare sodică este 0,6 γ.

6.2.1. ANTIBIOTICE ß-LACTAMICE

Penicilinele sunt produse cu caracter acid cu o structură caracterizată de prezenţa unui ciclu lactamic de 4 atomi asociat cu unu tiazolidinic. Cefalosporinele conţin alături de ciclul lactamic unul dihidro-tiazinic.





6.2.1.1. Peniciline naturale

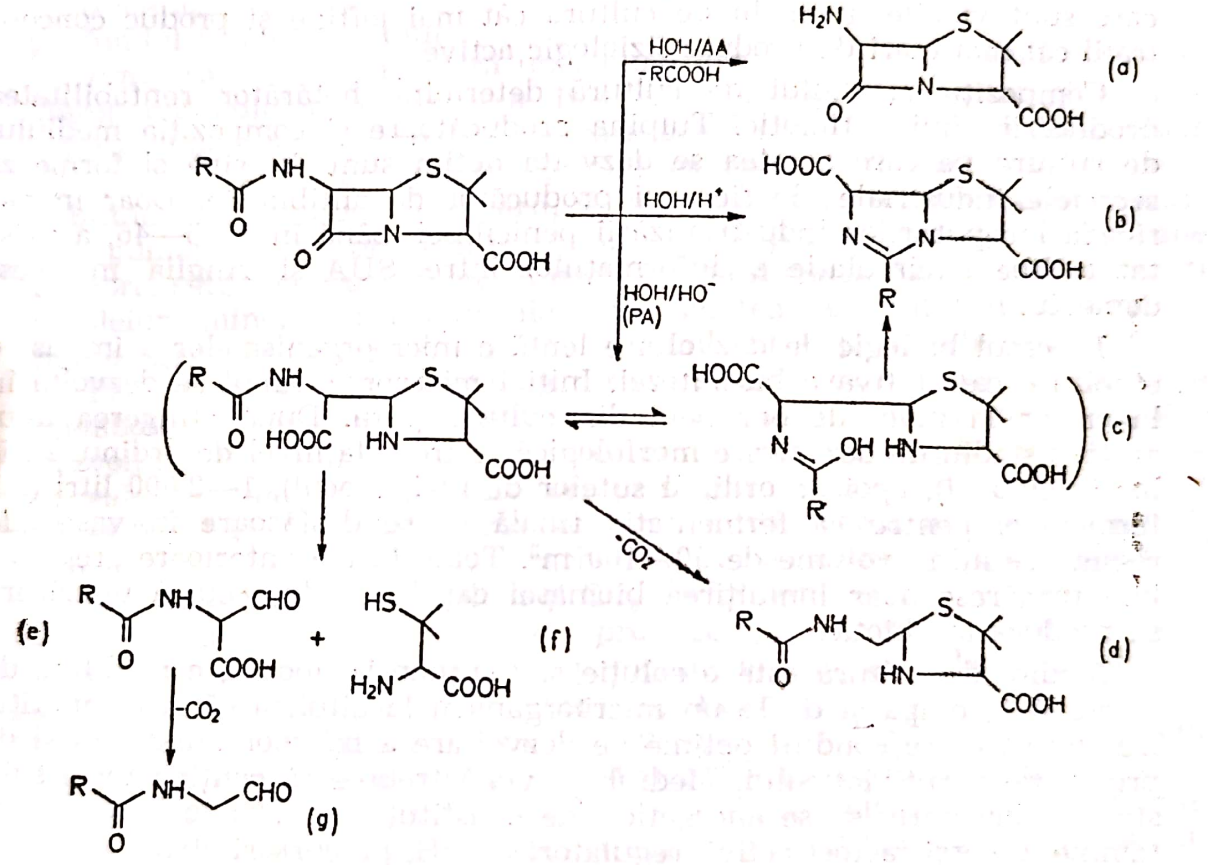
Penicilinele naturale rezultă în amestec în procesul de biosinteză nedirijată cu suşe de Penicillium notatum sau crysogenum. Au proprietăţi foarte asemănătoare, şi după decelarea structurii lor s-a constatat că diferă prin natura radicalului acidului acilant (R). Sunt notate cu literele alfabetului sau cu cifre romane. Radicalii pot fi: 2- şi 3-pentenil (F, I), pentil (D), benzil (G, II), *p*-hidroxibenzil (X, III), heptil (K, IV), fenoximetil (V), alil-mercapto-metil (O), metil (metil-penicilina), 3-clor-2-butenil-mercaptometil (S), *p*-aminobenzil (T), D-4-amino-4-carboxi-butil (N) şi L-4-amino-4-carboxi-butil (M, W).

Scanned with OKEN Scanner

Structura penicilinelor a fost pusă în evidență inițial pe baza reacțiilor de degradare hidrolitică, ulterior prin analiza cristalografică cu raze X și spectroscopie IR, apoi prin sinteza totală.

Dificultățile întâlnite în separarea produsului pur din mediul de cultură se datorau ușurinței cu care penicilinele se degradează, de cele mai multe ori cu transformare în compuși inactivi. Mediul acid, mediul bazic, unele enzime, căldura, alcoolul, ionii de Zn, Cd, Cu, Hg, acționează distructiv asupra acestui schelet sensibil.

Singura modificare hidrolitică utilă a structurii penicilinelor are loc sub acțiunea unei amidaze descoperită de Sakaguchi și Murao și denumită penicilin-acilază (AA), care desacilează grupa aminică din *6* și transformă toate penicilinele în acid *6*-amino-penicilanic (*6*-APA). Acest



derivat *(a)* este baza penicilinelor de semisinteză, care rezultă la acilarea grupei aminice cu diverși acizi carboxilici și derivații lor funcționali.

În mediu acid diluat, la rece, penicilinele își transformă ciclul lactamic în cel imidazolinic al acizilor penilici *(b)* inactivi. Aceasta este modalitatea cea mai simplă de inactivare a unor peniciline în mediu acid al cavității gastrice. O hidroliză energică cu HCl concentrat la cald conduce direct la D-penicil-amină (dimetilcisteină, *f*) și acid penaldic *(e)* instabil, ușor decarboxilat la penicilaldehidă *(g)*.

Hidroliza alcalină afectează ciclul lactamic. Prin ruperea sa rezultă acizii peniciloici *(c)*. Aceștia fie se decarboxilează la acizii peniloici corespunzători *(d)* fie, sub acțiunea $HgCl_2$, trec în acid penaldic și penicilamină. Deschiderea ciclului lactamic instabil este specifică și atacului penicilinazelor (PA), enzime de inactivare a penicilinelor generate de microorganisme în scopul apărării.

Penicilinele naturale se obțin prin biosinteză într-un proces fermentativ, se separă din mediul de cultură și se purifică. Dacă separarea antibioticelor din mediul de cultură este specifică și purificarea foarte specifică, în schimb biosinteza este foarte asemănătoare și diferă doar prin parametrii fizico-chimici (temperatură, *p*H, aerare, compoziție a mediului etc.).

Microorganismele producătoare de antibiotice se păstrează sub formă de culturi pure în condiții deosebite de sterilitate și securitate, la temperaturi scăzute în mediu de gelatină sau agar-agar. Ele sunt supuse unor procese de ameliorare a calităților productive, de rezistență la diverse adversități (microorganisme străine, temperaturi diferite de cele optime de dezvoltare, substanțe chimice mai mult sau mai puțin nocive, variații de *p*H etc.) și se selecționează printr-o muncă sistematică acele noi forme care sunt viabile în medii de cultură cât mai ieftine și produc concentrații cât mai mari de produse fiziologic active.

Compoziția mediului de cultură determină hotărâtor rentabilitatea producerii unui antibiotic. Tulpina producătoare și compoziția mediului de cultură pe care acestea se dezvoltă optim sunt decisive și formează secretele industriale ale fiecărui producător de antibiotice. Doar în perioada începuturilor industrializării penicilinei, până în 1945—46, a existat o liberă circulație a informațiilor între SUA și Anglia în acest domeniu.

Procesul biologic de dezvoltare lentă a microorganismelor a impus o etapizare cantitativă a biosintezei. Inițial microorganismul se dezvoltă în laborator la nivel de eprubetă din cultura pură. După atingerea unui anumit stadiu de dezvoltare morfologică se trece la nivel de ordinul litrilor (preinocul), apoi de ordinul sutelor de litri (inocul), 1—2 000 litri (intermediar) pentru ca fermentația finală să se desfășoare în vase „de regim" ce ating volume de 50—100 m^3. Toate fazele anterioare „regimului" urmăresc doar înmulțirea biomasei capabile într-o etapă ulterioară să producă antibiotic.

Mediul de cultură este o soluție sau suspensie apoasă, care diferă de la etapă la etapă și de la un microorganism la altul, a cărei compoziție trebuie să ofere condiții optime de dezvoltare a microorganismului și de producere a antibioticului. Mediul de viață trebuie să conțină toate substanțele necesare: surse energetice, de constituție, aer, oligoelemente, vitamine, diverși factori activi, regulatori de *p*H, precursori etc.

În primul rând mediul de cultură conține factorii nutritivi, ce formează sursele de energie ale dezvoltării culturii. Acestea sunt mai ales zaharidele, de la cele naturale brute până la cele pure. Se folosesc uzual zahărul, glucoza și lactoza de diverse grade de puritate, amidonul din porumb sau cartofi, melasa de sfeclă de zahăr etc. Unele microorganisme necesită drept sursă nutritivă produse de natură proteică, dar aceste cazuri sunt puține.

Pentru constituție este nevoie de aminoacizi sau produse de natură polipeptidică, care se introduc sub forma unor concentrate (peptonă) sau sub formă brută (făină de soia, mazăre, porumb).

Necesarul de azot este asigurat prin sulfat, azotat sau fosfat de amoniu, cel de fosfor cu fosfat de potasiu sau amoniu, de o valoare deosebită dovedindu-se extractul de porumb cu un conținut ridicat în azot și fosfor ușor asimilabil, în unii aminoacizi și vitamine.

Scanned with OKEN Scanner

Oligoelementele se introduc doar în faza fermentației de regim sub forma sărurilor anorganice solubile de Mn, Mg, Co, Zn, în cantități de ordinul µg/l.

Cele mai multe fermentații au loc în condiții aerobe, când microorganismul dezvoltă un metabolism oxidativ de transformare a surselor nutritive cu ajutorul aerului. Prima fabricare industrială a penicilinei a fost făcută prin fermentare „de suprafață" pentru a asigura mucegaiului aerul necesar. Cum stratul de cultură e doar câțiva centimetri și miceliul se dezvoltă doar la suprafață, gradul de folosire a spațiului era mic și suprafețele necesare imense. Astăzi se lucrează „în profunzime" printr-o agitare energică și aerare corespunzătoare în întreaga masă a mediului din fermentator. Aerarea se face cu aer steril, de anumită temperatură, lipsit de ulei, care trece în fermentator prin orificiile practicate în brațele multiple ale agitatorului gol în interior sau ale unui distribuitor de aer plasat pe fundul fermentatorului.

Agitarea intensă, necesară unei bune difuziuni a oxigenului din bule, eliminarea bulelor de aer și a dioxidului de carbon rezultat din respirație produc o spumă persistentă, care poate conduce la debordarea chiar a 1/3 din mediul de reacție. Eliminarea spumei se face prin reglarea debitului de aer, oprirea agitării, și, mai ales, prin folosirea unor uleiuri antispumante: ulei de floarea soarelui, ulei parțial hidrogenat, grăsime de porc, care sunt consumate în decursul biosintezei. Se pot utiliza uneori și uleiuri minerale sau siliconice, dar acestea nu sunt transformate de microorganisme și impurifică atât miceliul cât și produsele separate.

Prin cantitățile de dioxid de carbon și acizi carboxilici rezultați din metabolismul oxidativ, mediul de cultură devine acid, nociv culturii dezvoltate. Eliminarea aciditații în continuă creștere cu păstrarea *p*H-ului la valori optime se realizează ori prin introducere continuă de NaOH 30—40%, NH_3 25% sau gazos, ori prin introducerea în faza de preparare a mediului de cultură, a carbonatului de calciu precipitat (doar cel preparat din hidroxid de calciu și CO_2 de fermentație).

Dirijarea biosintezei, în cazul producerii de către o tulpină a unui grup de produse (de exemplu, penicilinele) sau stimularea producerii unui compus majoritar (de exemplu, Eritromicină), se face cu ajutorul unor mici cantități de precursori, care prin biosinteză sunt folosiți în construirea edificiului structural al antibioticului. Se obțin pe această cale productivități mari. Astfel, se folosesc fenil-acetamida pentru Penicilina G, acidul fenoxiacetic pentru Penicilină V, propanolul pentru Eritromicină, rodanura de benzil pentru Aureomicină etc.

Aparatura, materiile prime și aerul se sterilizează pentru a nu se produce o infecție cu microfloră străină, care fie distruge microflora utilă (bacteriofagi), fie consumă inutil sursele nutritive (drojdii „sălbatice"), fie distrug produsul de biosinteză (bacterii de inactivare).

Sterilizarea aparaturii se face cu mijloace chimice (acid sulfuric, soluții fenolice diluate, formaldehidă, etilenoxid etc.) periodic sau după o infecție și cu aburi de 130—150°C în mod uzual. Se sterilizează fermentatoarele, conductele, filtrele de aer și pentru micelii, aparatele de separare etc.

Sterilizarea mediului de cultură se efectuează în instalații de sterilizare prin încălzire cu abur direct în coloane sau ejectoare la 125—130°C și menținere la această temperatură 15—30 minute, apoi răcire în schimbătoare țeavă în țeavă înainte de trecerea în aparatele de fermentare.

Scanned with OKEN Scanner

De remarcat faptul că soluțiile cu conținut de zaharide (amidon, dar mai ales glucoză și lactoză) se sterilizează la maximum 105°C din cauza pericolului de caramelizare pe suprafața fierbinte a peretelui și a reacției cu grupele aminice ale aminoacizilor și proteinelor generatoare de azametine toxice pentru microorganisme.

Aerul se sterilizează la trecere prin pat de cărbune activ, prin filtrare pe azbest sau porțelan poros sau, cel mai adesea, printr-un turn cu vată de sticlă, pe suprafața cărora bacteriile sunt distruse.

Materialele de construcție folosite pentru aparatura de preparare și sterilizare a mediilor și a fermentatoarelor sunt oțelurile inoxidabile, sau cele protejate prin emailare. Aceasta din cauza nocivității fierului pentru microorganisme și pericolului impurificării cu ioni feroși și ferici a produselor de biosinteză. Adesea ionii metalici au o marcantă capacitate de inactivare a unor antibiotice. Garniturile se confecționează din teflon sau azbest, evitând cuprul toxic și cauciucul greu de sterilizat și nerezistent la sterilizare termică și chimică.

În genere aceste fermentații sunt exoterme și pentru păstrarea temperaturii optime, aparatele se răcesc la exterior/interior cu apă.

Procesul fermentativ durează adesea câteva zile și finalul reacției se apreciază după conformația morfologică a miceliului și stoparea activității de producere a antibioticului (se aplatizează curba creșterii în timp a activității mediului de cultură).

Separarea miceliului din biomasă se face prin filtrare pe filtre rotative. Servește preparării unor concentrate cu conținut proteic, de antibiotice și vitamine pentru hrana animalelor în zootehnie. Natura uneori mucilaginoasă a miceliului (de exemplu, la streptomicină) impune folosirea unor adjuvanți de tipul pământului de infuzori pentru ușurarea filtrării. Se mărește viteza de filtrare și eficiența filtrării.

Separarea penicilinei din soluția nativă se face industrial printr-un procedeu extractiv. În faza apoasă obținută după filtrarea miceliului se găsește penicilina G sub formă de săruri de Na, K sau amoniu. Prin extracții repetate se urmărește concentrarea soluției de penicilină de la circa 10 000 UI/ml la 60—70 000 UI/ml, când se poate separa din soluție printr-o metodă chimică sau prin cristalizare.

Extracția cu solvent organic se poate aplica doar penicilinelor nedisociate electrolitic. Prin acidulare cu un acid mineral puternic, ca acidul sulfuric, penicilinele se transformă în acidul liber, solubil în solvenți organici, dar instabil. Evitarea, pe cât posibil, a descompunerii în această etapă se face prin coborârea temperaturii filtratului și scurtarea timpului de contact a penicilinei cu faza apoasă acidă, adică o extracție rapidă. Se lucrează la temperaturi de 5—6°C și *p*H=2 prin extracție cu acetat de butil sau, mai bine, de izobutil. Prin neutralizarea rapidă a soluției organice de penicilină acid liber cu o soluție de carbonat și fosfat de sodiu, rezultă din nou penicilina sodică stabilă și solubilă în fază apoasă. Acetatul de butil epuizat se refolosește la altă extracție.

Sarea de sodiu sau potasiu a penicilinei G rezultă la tratarea unui concentrat de Penicilină G, acid liber, cu o soluție alcoolică sau metanolică de acetat de sodiu sau potasiu. Pentru aceasta are loc o nouă extracție cu AcOBu din soluție apoasă de fosfat-carbonat adusă cu acid sulfuric la *p*H=2 pe un separator centrifugal eficient la 5°C și tratarea extractului organic cu soluție alcoolică de acetat. Se formează sarea respectivă a penicilinei care este insolubilă și precipită.

Scanned with OKEN Scanner

Altă modalitate constă în liofilizarea soluției apoase de Penicilină G sodică obținută la reextragerea cu un tampon de fosfat din soluția de acetat de etil sau butil. Liofilizarea are loc direct în flacoane la temperaturi de —30°C până la —60°C și presiune sub 10^{-3} torr, când apa solidificată trece direct în fază gazoasă (prima preparare industrială).

Procedee mai vechi au folosit absorbția pe cărbune, eluare cu solvent organic și purificarea prin recristalizarea sărurilor injectabile de sodiu sau potasiu.

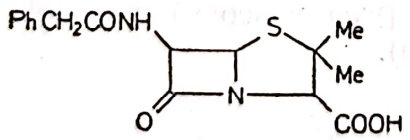
Pe această cale cu ajutorul unor tulpini selecționate și ameliorate de Penicillium notatum și chrysogenum se obține **Benzil penicilina** (82, *Penicilina G potasică** și *sodică**) cu spectru de acțiune asemănător. Este și astăzi cel mai folosit antibiotic cu aplicabilitate largă, eficient împotriva agenților patogeni de tipul cocilor Gram pozitivi și negativi, a bacililor Gram pozitivi, ce sunt prezenți în plăgi infectate, abcese, pneumonii, boli venerice, difterie și tetanos. Este foarte ușor tolerată (toxicitate foarte mică) și extrem de rar se sesizează reacții adverse.

Totuși, cazurile rare de intoleranță penicilinică trebuie decelate pentru prevenirea accidentelor medicamentoase. De aceea este obligatorie testarea sensibilității bolnavului la penicilină sub supraveghere de specialitate. La apariția fenomenelor alergice se întrerupe administrarea și se acționează cu antihistaminice, hormoni corticosteroizi și, în cazurile grave, cu penicilinază *(Neutrapen)*. O testare se poate face cu Benzil-peniciloil-polilizină *(Prepen)*, o oligopeptidă de sinteză cu benzil-penicilina terminală.

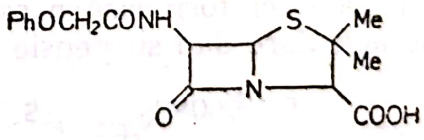
În timp, la tratament unilateral (doar cu peniciline), agenții patogeni pot dobândi rezistență la peniciline și tratamentul trebuie continuat cu evitarea medicamentelor din această grupă. Acești agenți rezistenți se formează și există mai ales în spitale.

Administrarea Penicilinei G se face pe cale intramusculară (i.m.), eventual intravenoasă (i.v.) și cu totul excepțional, în doze mici, intrarahidian. Nu rezistă la mediul acid gastric, în consecință administrarea per os (orală) este ineficientă din cauza inactivării.

Penicilina *V** (83, *Oracilin, Ospen*) se obține în mod aproape identic folosind acid fenoxiacetic drept precursor. Separarea sa urmează aceeași cale extractivă cu AcOBu, apoi cu soluție fosfat-carbonat, iar izolarea din această ultimă soluție se face foarte ușor la simplă acidulare cu HCl a soluției apoase concentrate, când Penicilina V precipită. Pentru evitarea descompunerii se lucrează tot la temperatură scăzută (sub 5°C) în prezența citratului de sodiu drept stabilizator.



(82)



(83)

Această **Fenoximetil-penicilină** (83) se folosește în formele ușoare și medii ale diverselor infecții (otită, scarlatină, bronșită, pneumonie) și se administrează oral. Este neindicată în cazurile de intoleranță gastrică (dă senzații de greață și vomă), la bolnavii cu sensibilitate penicilinică testată sau afectați de agenți patogeni în forme penicilino-rezistente.

Ameliorarea proprietăților acestor produse de bază ale chimioterapiei au urmat două direcții: unele forme de condiționare conferă un timp de

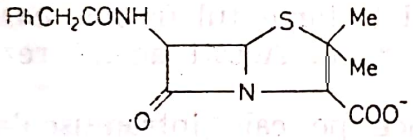
Scanned with OKEN Scanner

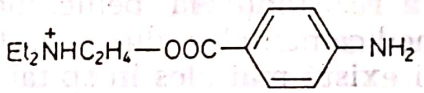
acțiune sporit și altele o reducere a intoleranței penicilinice la persoanele sensibile.

Sărurile benzil-penicilinei cu aminele alifatice sunt mult mai *puțin solubile* decât cele sodiçe ori potasice, care se elimină rapid prin rinichi. Pentru menținerea în sânge a unui nivel de bactericid este necesară o administrare repetată la intervale de câteva ore. Sărurile cu aminele alifatice se solubilizează în organism lent, menținând nivelul terapeutic de 0,03 UI/ml sânge chiar 5—6 zile. Se administrează ca suspensii cristaline sau microcristaline, una din problemele ridicate fiind trecerea cristalelor prin acul seringii.

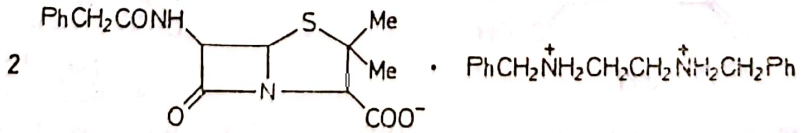
Procain-penicilina G *(Efitard*, Bipenicilin)* este sarea Penicilinei G cu Procaina*. Are un timp de acțiune de 12—24 h. S-a preparat prin tratarea soluției apoase a sărurilor Penicilinei G cu etil-piperidină, ciclohexilamină sau trietilamină cu clorhidratul Procainei, când precipită Procain-penicilina G monohidrat. Pentru evitarea aminelor alifatice și a recirculării lor se folosesc sărurile sodice sau potasice ale Penicilinei G. La tratarea unei soluții apoase de Penicilina G sodică* cu o soluție apoasă de clorhidrat de Procaină*, în prezența citratului trisodic stabilizator al penicilinelor și al unor agenți de dispersie ca tiloza și Tween 80, pentru formarea de micro-cristale, rezultă Procain-penicilina G.

Pentru a asigura rapid o concentrație terapeutică în sânge Procain-penicilina G se condiționează cu Penicilină G sodică* conferind amestecului atât un tratament de șoc prin penicilina ușor solubilă cât și acțiune de durată prin sarea procainică.





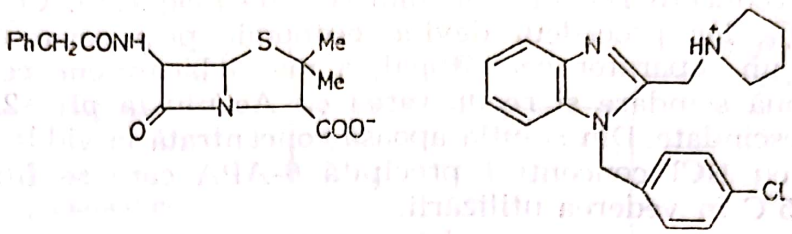
Benzatin-penicilina G (84, *Moldamin*, Tardocillin, Bicillin)* este sarea Penicilinei G cu N,N′-dibenzil-etilendiamina, o penicilină „de depozit" foarte lent solubilizată în organism, care poate fi administrată odată la 5—6 zile i.m. sau, deoarece nu este inactivată de sucul gastric, oral. Se prepară asemănător Procain-penicilinei la amestecarea soluțiilor de Penicilină G sodică, acetat de dibenzil-etilendiamină în prezența unui agent tensioactiv și a tamponului de citrat, iar precipitatul obținut se condiționează cu Tween 80 și tamponul acid citric-citrat trisodic. După uscare se „micronizează" cristalele cu un jet de aer sub presiune pentru a asigura dimensiuni de 5—50 μ (cristalele prea mari nu trec prin seringă, iar cele prea mici formează o suspensie prea vâscoasă cristalelor lamelare (cele aciculare dau suspensie vâscoasă).



(84)

Un produs de 20 de ori mai puțin solubil ca Procain-penicilina, dar cu activitate similară este *Clemizol-penicilina,* o sare cu **Clemizol** (*1-p*-clorbenzil-2-pirolidino-metil-benzimidazol), cunoscută mai ales sub denumirea de *Megacilină*. Pe lângă durata foarte lungă de acțiune mai prezintă două calități deosebite: prin efect sinergetic, Clemizolul conferă Penici-

linei proprietăți antifungice, prin aceasta mărind esențial spectrul de acțiune, iar prin proprietățile sale antihistaminice face tolerată penicilina și de persoanele penicilino-sensibile, mărind deci toleranța la penicilină. Pentru a asigura și un efect imediat, alături de cel de durată, se condiționează în amestec cu Penicilina G sodică.



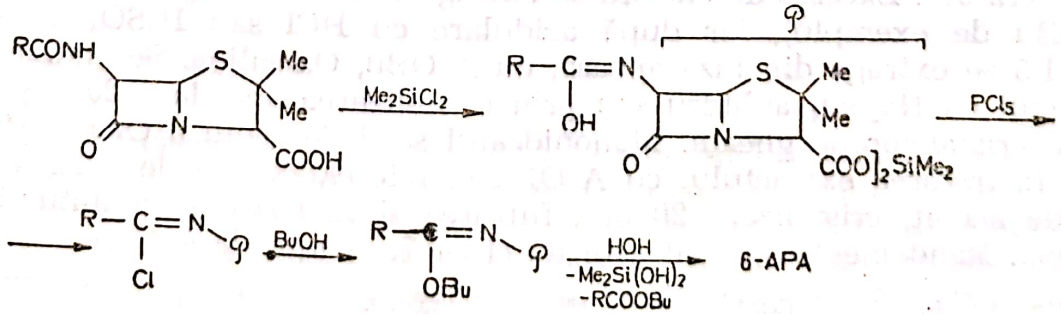
6.2.1.2. Peniciline de semisinteză

Penicilinele de semisinteză rezultă la acilarea acidului 6-amino-penicilanic cu componente carboxilice diferite de cele ale penicilinelor naturale. Noile grupe carbon-amidice substituite se obțin prin metodele puse la punct în chimia peptidelor.

Obținerea acestor produse urmărește ameliorarea proprietăților produselor naturale și anume: obținerea unor peniciline mai active decât cele naturale, cu un spectru de acțiune mai larg, la care microorganismele să nu dobândească rezistență (eventual instalarea rezistenței să fie mai lentă), care să fie acido-rezistente (pentru a permite administrarea orală), penicilinazo-rezistente și de toxicitate redusă (ușor tolerate, reacții adverse minore și penicilino-sensibilitate cât mai puțin frecventă).

Acidul 6-amino-penicilanic (6-APA) a fost pus în evidență cromatografic după constatarea că prin dozarea chimică a structurii penicilinice din mediile de cultură ale biosintezei se obțin sistematic concentrații peste cele rezultate la dozarea biologică a activității. Aceasta se petrece mai ales la biosinteză fără adăugare de precursori. Introducerea în mediul de cultură a clorurii de fenil-acetil a dat imediat cantități sporite de benzil-penicilină.

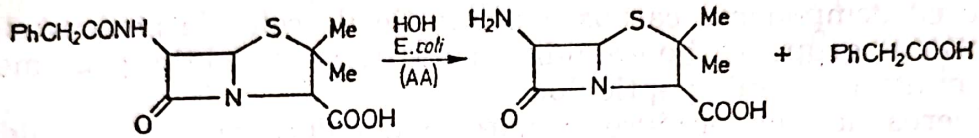
Obținerea industrială a 6-APA se face pe cale chimică și enzimatică la costuri destul de apropiate. Procedeul chimic necesită însă reactivi speciali și temperaturi de —60°C. Grupa COOH a penicilinelor se protejează cu dimetil-diclor-silan și forma iminică se clorurează cu PCl_5 la —60°C la clorura corespunzătoare, care se transformă apoi în imino-esterul ușor hidrolizabil cu apă:



Procedeul enzimatic a fost inițiat de descoperirea că penicilin-amidaza scindează selectiv legătura carbon-amidică din peniciline. O ase-

menea acilamidază este produsă de bacteria Escherichia coli. La tratarea unei soluții de Penicilină G cu un concentrat de masă bacteriană de E. coli la 40°C se constată o mărire a acidității mediului din cauza acidului carboxilic pus în libertate. Menținerea *p*H-ului la 7,8—8 este esențială pentru stabilitatea penicilinei nescindate și 6-APA și aceasta se face prin introducere repetată de hidroxid de magneziu. Conversia este de peste 70%, iar procedeul devine economic prin recircularea, după separare, pe un separator centrifugal, a masei bacteriene ce conțin enzima la o nouă scindare și recuperarea cu AcOBu la *p*H=2,5 a benzilpenicilinei nescindate. Din soluția apoasă concentrată la vid la 40°C/35 torr și acidulată cu HCl concentrat precipită 6-APA care se filtrează și se păstrează la 5°C în vederea utilizării.

Rezultate mai bune se obțin cu penicilin-amidază imobilizată pe Sefadex (dextran reticulat cu epiclorhidrină) prin legături covalente, când la o trecere a soluției de benzil-penicilină de *p*H=8,2 se obține 6-APA cu o conversie de 98% și randament global de separare de 85%.

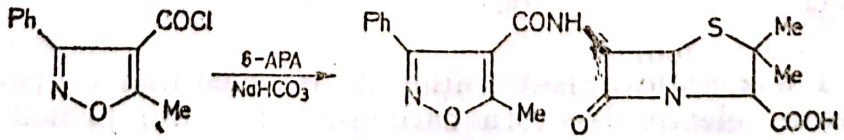


Semisinteza penicilinelor s-a dezvoltat în trei direcții: produse penicilinazo-rezistente, acidorezistente și cu spectru larg de acțiune, de puține ori un produs îmbinând toate aceste proprietăți avantajoase.

1. *Penicilinele penicilinazo-rezistente* acționează și asupra speciilor patogene producătoare de lactamaze. Atacul penicilinazei asupra legăturii lactamice poate fi prevenit printr-o protejare sterică a grupei carbonilice lactamice. Se folosesc pentru aceasta radicalii R voluminoși cu structură fenilică, naftilică, heterociclică etc. (tab. 6.4).

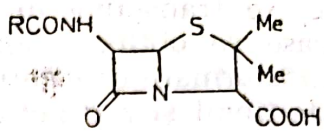
Oxacilin* este o penicilină caracteristică pentru această grupă. Este deosebit de activă, de circa 250 de ori mai activă decât Penicilina G sodică*, rezistentă la mediul acid, ceea ce permite administrarea i.v., i.m., orală, cu toleranță foarte bună, dozele zilnice putând fi chiar de 9—18 g. Pentru prevenirea instalării rezistenței se administrează în doze masive, iar întrebuințarea ei ar trebui limitată la tratarea infecțiilor stafilococice rezistente la Penicilină G din flegmoane, plăgi sau infecții urinare.

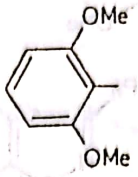
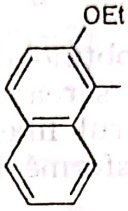
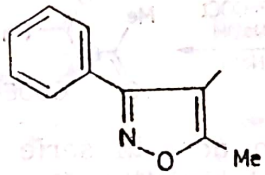
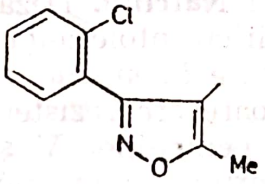
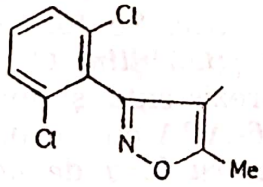
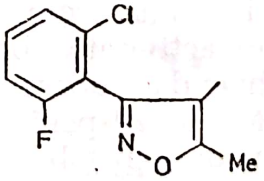
Se obține prin reacția clorurii „oxacidului" cu 6-APA în raport molar oxacid/6-APA de 1,05/1. Reacția are loc în soluție apoasă acetonică 1/1, la 10°C între clorură și sarea de sodiu a 6-APA, la *p*H=7—7,5 în 10—12 ore. Excesul de clorură se extrage cu solvent organic nemiscibil (AcOBu de exemplu), iar după acidulare cu HCl sau H_2SO_4 20% la *p*H=1,5 se extrage din faza apoasă, cu AcOBu, Oxacilina. Se anhidrifică extractul cu Na_2SO_4 anhidru sau prin cristalizarea apei la —20°C și filtrarea cristalelor de gheață. Monohidratul sării de sodiu a Oxacilin* rezultă la tratarea extractului cu AcONa în mic exces față de cifra teoretică de acetat, cristalizare 20 ore, filtrarea și spălarea precipitatului cu acetonă. Randamentul global este de circa 75% față de 6-APA.



TABELUL 6.4.

Peniciline penicilinazo-rezistente



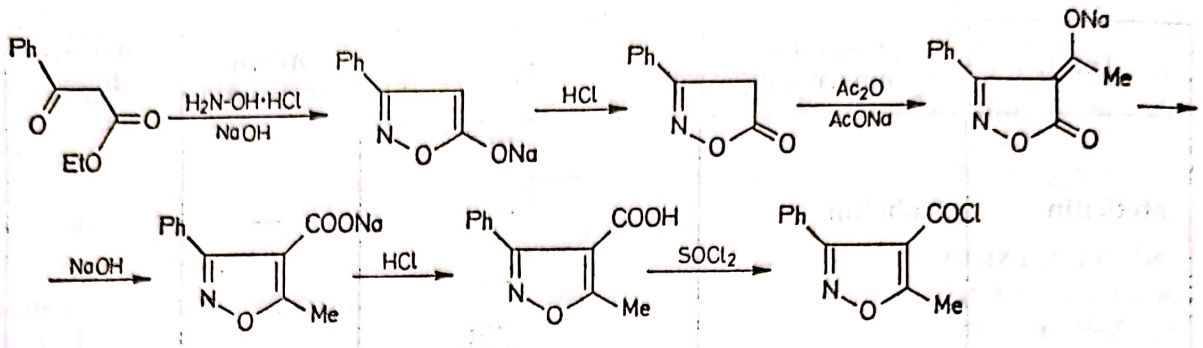
D.C.I.	*Denumire comercială*	R	*Acido-rezistentă*	*Activitatea %*
Meticilin	Flabelline		—	50
Nafcilin	Unipen		+	100
Oxacilin*	Bristopen		+	250
Cloxacilin*	Cloxypen, Orbenin, (85)		±	250
Dicloxacilin	Diclocil, Diclorstapenor		+	250
Flucloxacilin	Staphylex, Floxapen		+	300

a) față de Penicilina G

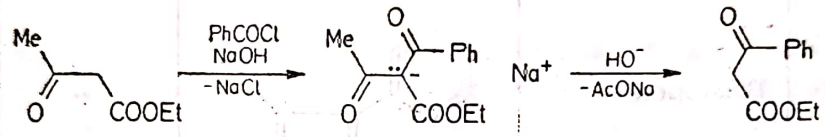
Oxacidul (5-metil-3-fenil-izoxazolil-4-carboxilic) se obține din benzoilacetat de etil și clorhidrat de hidroxil-amină în mediu alcalin. Sarea sodică a cetoesterului reacționează exoterm cu sarea hidroxil-aminei, în mai puțin de o oră la 20°C și la acidulare cu H_2SO_4, când precipită 3-fenil-izoxazolin-5-ona care se separă cu randament de 80—85%. Introducerea grupelor metil și carboxil se realizează prin acetilare în anhidridă acetică în prezență de AcONa la 95—100°C. După recuperare prin distilare sub vid a Ac_2O nereacționată, 4-acetil-derivatul se trece în sare

Scanned with OKEN Scanner

sodică cu NaOH 35%, iar aceasta în câteva ore la 100—105°C (refluxul fazei apoase) se transpune în sarea sodică a oxacidului. La acidularea soluției apoase se obține acidul liber cu randament de 68%. Metoda uzuală de transformare cantitativă în clorură constă în refluxarea în exces de clorură de tionil și recuperarea excesului de $SOCl_2$ prin distilare.



Esterul benzoilacetic se obține din PhCOCl și ester acetil-acetic în prezența KHO, când rezultă sarea esterului benzoil-acetilacetic. La acidulare se transformă în esterul liber, se eliberează de produsele secundare solubile în apă, se transformă în sare și se scindează alcalin:



Cele mai folosite din această serie sunt **Oxacilin*, Cloxacilin*** (85), mai puțin **Dicloxacilin** și **Nafcilin.** Dezavantajele lor constau în unele reacții adverse la bolnavii cu intoleranță penicilinică.

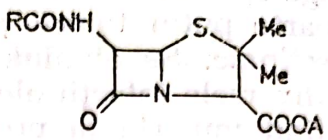
2. *Penicilinele rezistente la mediul acid* au pe lângă avantajul Penicilinei V naturale și o oarecare rezistență la penicilinaze. În genere au structură asemănătoare penicilinei V și rezistența similară la mediul acid. Prin substituirea grupei metilenice a radicalului fenoxi-acetic se formează un carbon asimetric. Se folosesc de obicei racemicii produselor respective. **Propicilin** *(Baycillin, Oricillin)* este *1*-fenoxi-propil-penicilina, puțin penicilinazorezistentă și mai slabă decât Benzil-penicilina. Se prepară prin acilarea *6*-APA cu clorură acidă.

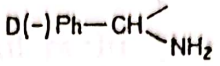
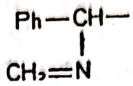
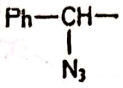
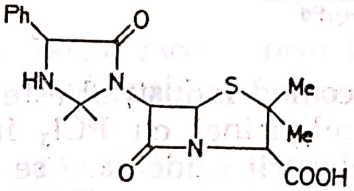
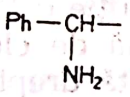
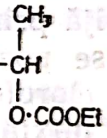
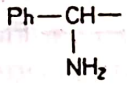
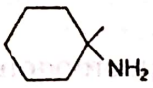
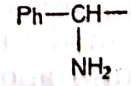
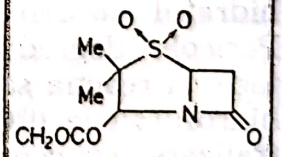
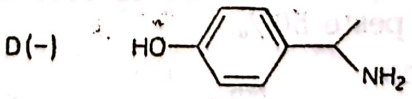
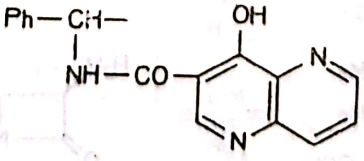
3. *Penicilinele cu spectru larg de acțiune* se bucură de un interes incomparabil mai mare. Fac parte din familia **Ampicilinei*.** Marea calitate a acestora constă în activitatea bactericidă extinsă și asupra germenilor Gram negativi, chiar dacă adesea sunt mai puțin active împotriva celor Gram pozitivi decât Benzil-penicilina. Cele mai importante produse din această serie sunt date în tabelul 6.5.

Ampicilina* (86) este cea mai reprezentativă. Este *D*(—)α-amino-benzil-penicilina, sub formă de sare internă sau sare sodică. Împreună cu Carbenicilin formează produsele de vârf în această serie. Dacă asupra germenilor Gram pozitivi se dovedește ceva mai puțin activă ca Penicilina G, rămâne remarcabilă eficiența distrugerii celor Gram negativi asupra cărora penicilinele sunt mai puțin eficente. Pentru acești germeni Ampicilina* se dovedește bactericid, în timp ce tetraciclinele și cloramfenicolul sunt abia bacteriostatice. Acest fapt justifică denumirea de „*Omnipen*" pentru Ampicilina anhidră (B). Este de 10 ori mai rezistentă ca Benzil-penicilina la penicilinază produsă de E. coli, dar mai instabilă la cea produsă de Aerobacter sp. și inactivă față de Pseudomonas pyocya-

Scanned with OKEN Scanner

Peniciline cu spectru larg de acțiune



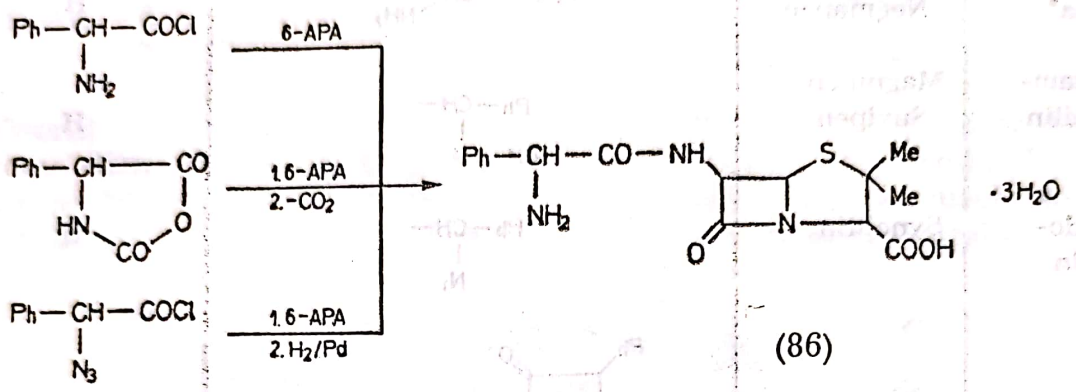
D.C.I.	Denumire comercială	R	A
Ampicilina*	Totapen, Negmapen		H
Metampicilin	Magnipen, Suvipen		H
Azidocilin	Syncillin		H
Hetacilin	Versapen		H
Bacampicilin	Penglobe		
Pivampicilin	Pondocil, Proampi		$CH_2O \cdot CO—Bu \cdot t$
Ciclacilin	Cyclacillin, Cyclapen		H
Sultamicilin	Unacid		
Amoxicilin*	Agram, Clamoxil		H
Apalcilin	Lumota		H

Scanned with OKEN Scanner

nea, deşi penicilinaza acesteia nu o distruge. Spre deosebire de cele naturale distruge speciile de enterococi, Proteus şi Salmonella.

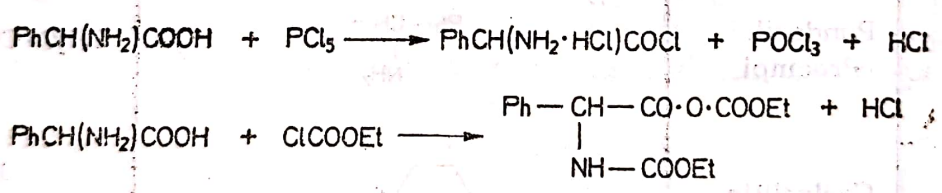
Este foarte puţin toxică şi rareori produce, la intoleranţă, tulburări gastro-intestinale. Se elimină prin urină nemodificată, ceea ce o recomandă în diversele infecţii ale căilor urinare.

Dată fiind importanţa produsului, asupra sintezei sale s-au concentrat eforturile numeroaselor grupe de cercetare. Dintre procedeele aplicate, procedeul clorurii acide, al anhidridelor mixte, oxazolidin-dionelor şi azidei trebuie menţionate. Acestea se bazează pe fenilglicină optic activă (enantiomerul levogir s-a obţinut prin scindarea cu acid *D*-camfor-sulfonic a racemicului de sinteză).

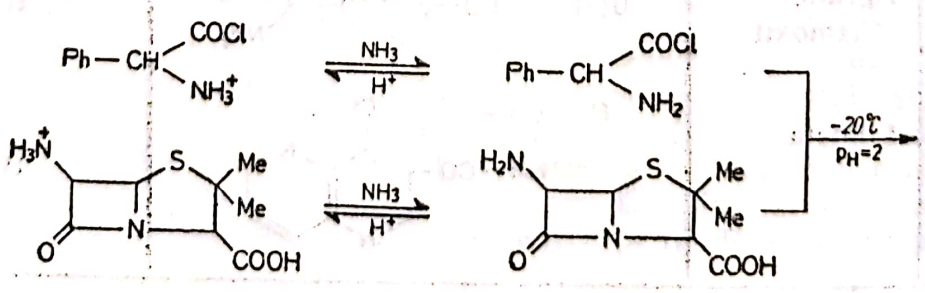


(86)

Procedeul cel mai comod industrial este cel al clorurii acide. Tratarea clorhidratului *D*(—)fenilglicinei cu PCl_5 în CH_2Cl_2 în condiţii anhidre duce la clorhidratul clorurii acide care se separă prin insolubilizare din mediu. Excesul de cloruri fosforice (PCl_5 şi $POCl_3$ formată) se distruge cu grijă prin tratare cu o soluţie de NaOH diluat. Protejarea grupei aminice se poate face sub formă de clorhidrat (ieftin) sau prin acilare cu ester cloroformic, când rezultă drept componentă acidă reactivă o anhidridă mixtă.

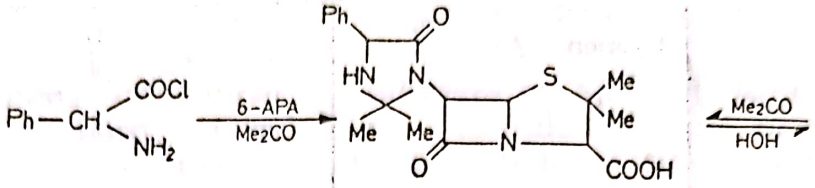


Acilarea *6*-APA în mediu omogen are loc în soluţie apoasă acetonică sau eterică. *6*-APA se solubilizează cu un acid puternic ($pH<1$), iar clorhidratul clorurii acide prin neutralizare cu NH_3 dă clorura acidă liberă. Pericolul degradării în mediu puternic acid a acidului 6-amino-penicilanic face ca reacţia să aibă loc în mod rapid, la temperaturi scăzute (în tetrahidrofuran la 0°C, iar în soluţie apoasă acetonică la —25°C). După neutralizare, concentrare şi cristalizare la rece se obţine Ampicilina cu un randament global de peste 50%.



(86)

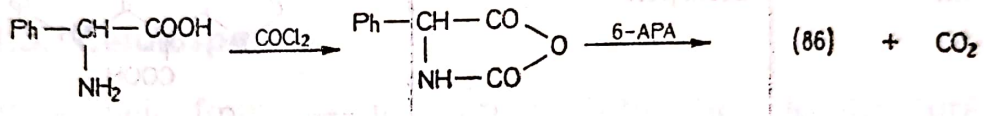
Utilizarea acetonei în această sinteză permite obținerea compusului **Hetacilin** *(Versapen)*. Dacă gruparea aminică nu este protejată ca ion de amoniu ($pH < 2,5$) concentrația mare a grupei aminice libere face posibilă condensarea cu acetonă. Aceeași Hetacilină rezultă la condensarea Ampicilinei cu acetonă într-o fază separată.



(86)

Hetacilina se folosește în scopul prelungirii duratei de acțiune a Ampicilinei. În organism hidrolizează lent la Ampicilină asigurând un nivel constant persistent în sânge pentru 10—12 ore.

Metoda oxazolidin-2,5-dionelor este împrumutată din chimia peptidelor. Anhidridele carboxi-aminoacizilor, obținute la acțiunea fosgenului asupra aminoacizilor, au capacitatea de a condensa cu eliberare de CO_2:

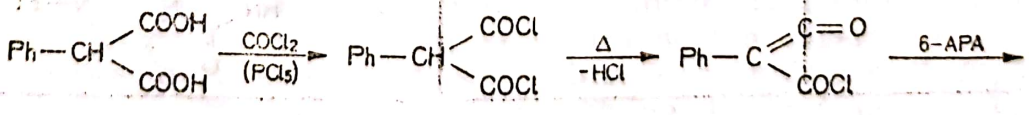


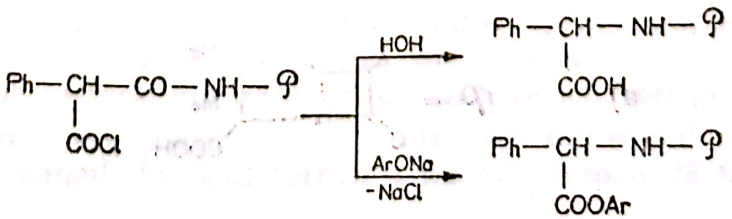
Introducerea grupei aminice se poate face și prin hidrogenarea catalitică a unei grupe azido din α-azido-benzil-penicilina cu Ni-Raney drept catalizator.

O mențiune specială pentru esterii Ampicilinei (**Becampicilina, Pivampicilina**), care nu se pot realiza prin esterificarea finală a penicilinei de semisinteză. Calea este de obținere din benzil-penicilina corespunzătoare a unui 6-APA direct esterificat.

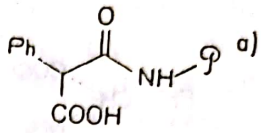
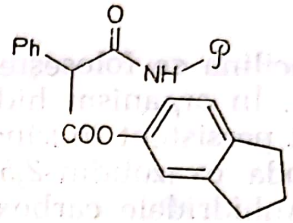
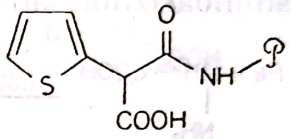
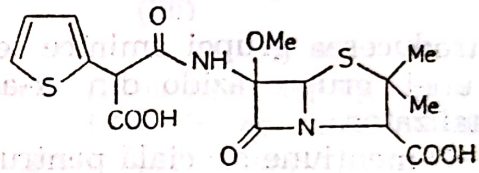
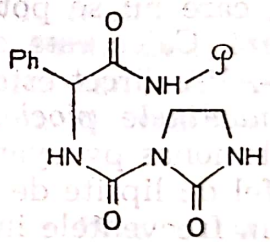
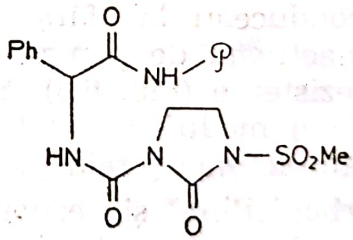
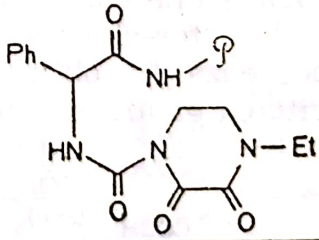
4. *Penicilinele piocianocide* oferă posibilitatea combaterii germenilor de Pseudomonas pyocyanea, unul din cei mai rezistenți germeni patogeni. Sunt la fel de lipsite de toxicitate ca și Ampicilina* sau Penicilina G*. Se folosesc în frecventele infecții postchirurgicale cu Pseudomonas care altădată conduceau la sfârșit letal. Reprezentantul tipic este Carbenilina. Este inactivată de penicilinază stafilococică, dar unele produse mai noi sunt rezistente (tab. 6.6). Sunt produse de tipul Carbenicilinei (carboxipeniciline) modificate atât la grupa carboxilică cât și la nucleu sau de tipul Ampicilinei (ureidopeniciline) acilate la grupa aminică.

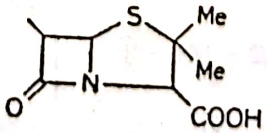
Carbenicilina* și derivații săi se obțin prin asimetrizarea reactivității celor două grupe carboxilice ale unui acid aril-malonic. Procedeul transformării în ester-clorură și semiclorură nu conferă reactivitate suficientă. Se procedează în obținerea ceten-clorurii la piroliza diclorurii acide. Reactivitatea grupelor este net diferențiată:





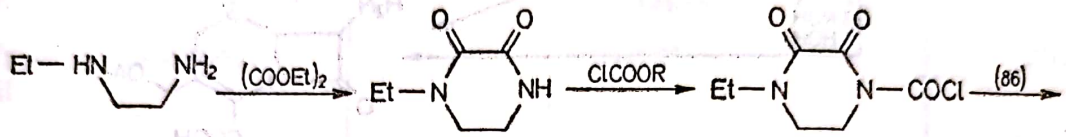
Peniciline piocianocide

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Carbenicilin	Pyopen	 a)
Carindacilin	Geopen-indanyl Carindapen, Geocilin	
Ticarcilin	Ticarpen	
Temocilin	Temopen	
Azlocilin	Securopen	
Mezlocilin	Baypen	
Piperacilin	Piperillin (87)	

a) $\mathcal{P} =$ 

Cu PCl_5 în eter etilic sau benzen, la reflux, acidul se transformă cantitativ în clorură, apoi în ceten-clorură. Aceasta se poate obține prin distilare menajantă sub vid a solventului, apoi a ceten-clorurii la vid avansat. La tratarea sa cu soluție acetonică/apoasă de *6*-APA are loc succesiv acilare la —20°C și apoi hidroliza la 20°C, când rezultă Carbenicilina cu randament de 75%. Pentru obținerea Carindacilinei se esterifică cu fenolul corespunzător în CH_2Cl_2 la —40°C, apoi la —20°C, clorura acidă reacționează cu o soluție acetonic-apoasă de *6*-APA.

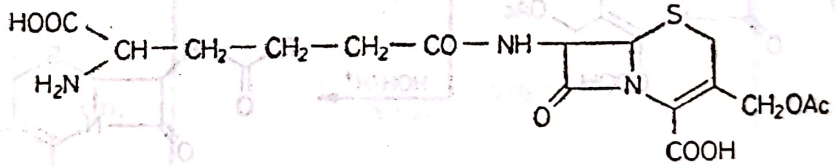
Aminoacilarea Ampicilinei se realizează cu ajutorul clorurilor de carbamoil corespunzătoare. Condensarea etil-etilendiaminei cu ester oxalic conduce la ciclul piperazinic. Cu clorformiat de triclormetil acționând asupra piperazinei activate cu trimetilclorsilan rezultă clorura de carbamoil, iar aceasta cu Ampicilina dă **Piperacilin** (87):



(87)

6.2.1.3. Cefalosporine

Cefalosporinele formează un grup de antibiotice de structură similară penicilinelor și proprietăți în bună parte asemănătoare. Din fermentația nedirijată rezultă o singură cefalosporină alături de alți câțiva compuși de structură steroidă de care se separă dificil. Această Cefalosporină *C* conține un lanț marginal *D*-α-amino-adipic și o grupă acetoxi la nucleul de bază:

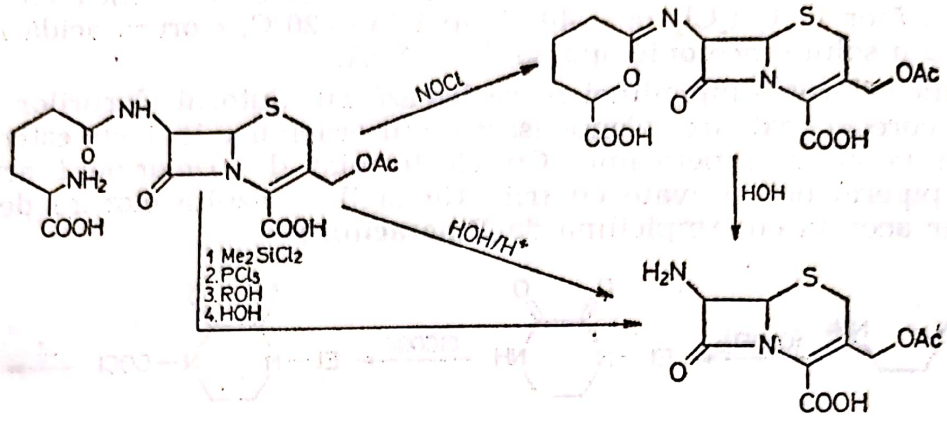


Pe lângă dificultatea separării, acest produs prezintă și dezavantajul unei activități bactericide foarte scăzute (asupra S. aureus in vitro doar 0,1% din cea a Penicilinei G). A atras atenția însă prin câteva calități deosebit de importante: toxicitatea extrem de redusă, tolerarea sa chiar și de pacienții ce prezintă sensibilitate penicilinică, rezistența remarcabilă a ciclului lactamic la mediu acid și la penicilinază și un raport al activității Gram negativ/pozitiv mult mai bun ca la Penicilina G. Aceasta a sugerat exploatarea calităților net superioare celor ale benzilpenicilinei în cefalosporine de semisinteză, care să posede și o activitate corespunzătoare.

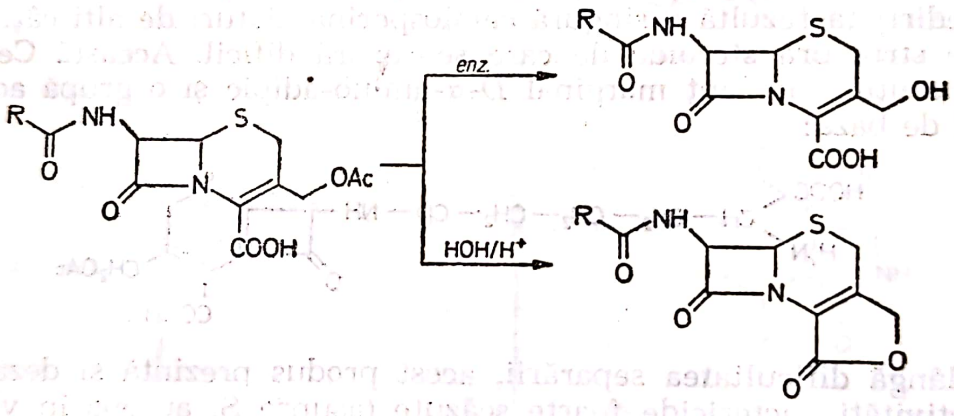
S-au pus la punct metode chimice de scindare la acidul 7-amino-cefalosporanic (7-ACA). Stabilitatea la mediu acid a sugerat o hidroliză acidă la temperatura camerei cu acid diluat, dar randamentul după trei zile era de 0,6%. Prin protejarea grupei amino și carboxilice randamentul crește: diesterul cefalosporinei *C* în mediu acetic neapos după 4—20 zile la aceeași temperatură scindează în proporție de 40—50%, dar pentru a da 7-ACA trebuie scindată gruparea esterică nou grefată.

Metoda cea mai avantajoasă pentru o aplicare industrială s-a dovedit cea a clorurii de nitrozil. În acid formic anhidru aceasta dă un interme-

diar iminic ciclic care la eliminarea excesului de NOCl scindează hidrolitic la 7-ACA cu randament global de 40% și chiar mai mare la utilizarea unor solvenți inerți. Cele mai bune rezultate se obțin la utilizarea variantei imino-clorură — iminoeter — hidroliză, aplicat și la peniciline, când randamentul depășește 70%.



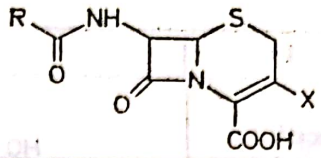
Grupa esterică din *3* nu se poate elimina prin simpla hidroliză acidă deoarece rezultă direct lactona corespunzătoare. Scindarea reușește cu acetil-esteraza citrică din coaja de portocală.

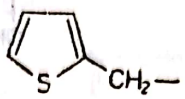
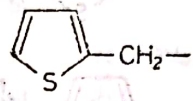
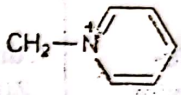
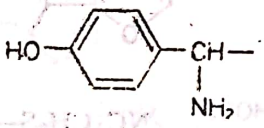
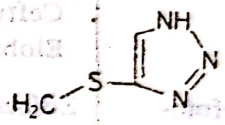
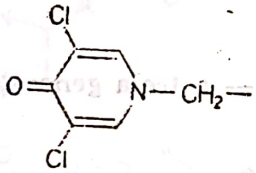
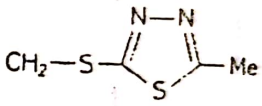
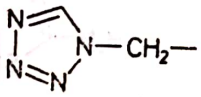
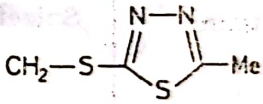
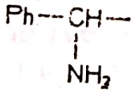
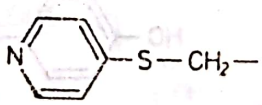
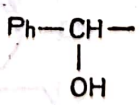
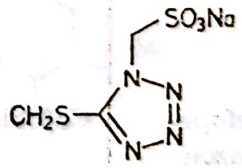
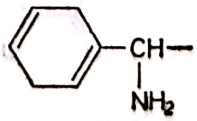
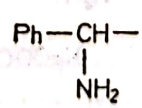


Prin acilarea 7-ACA cu metodele puse deja la punct în semisinteza penicilinelor, cel mai adesea cu modificarea grupei din *3*, rezultă trei generații de cefalosporine (tab. 6.7). Primele produse comerciale (**Cefalotin, Cefaloridin**) sunt considerate de prima generație. Au spectru larg de acțiune și aproximativ aceleași proprietăți ca penicilinele de semisinteză (Ampicilina, Oxacilina). Cele din generația a doua își lărgesc spectrul aplicativ asupra germenilor Gram negativi, producători de β-lactamază și rezistenți la cele din prima generație. Cele mai performante sunt cele de generația a treia, care astăzi rezistă la toate lactamazele și au acțiune foarte puternică, ceea ce le permite administrarea în doză unică.

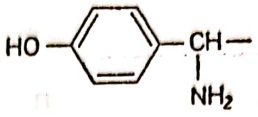
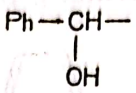
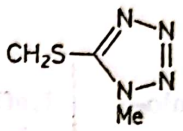
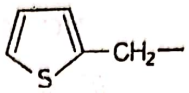
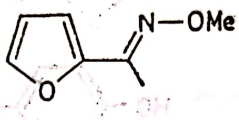
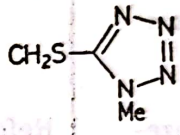
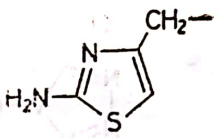
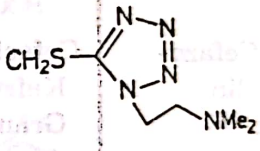
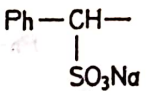
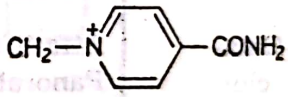
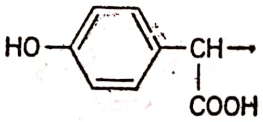
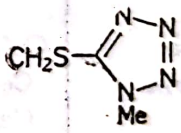
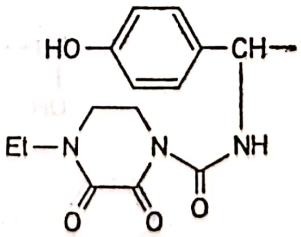
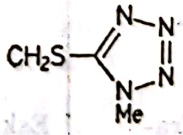
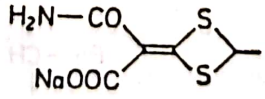
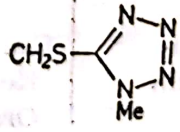
Cefalosporinele de semisinteză se obțin pe calea acilării 7-ACA cu acizi, cloruri acide sau anhidride mixte, prin metodele folosite curent în chimia peptidelor. Acizii necesită agenți de condensare eficace de tip carbodiimidic, cel mai comun fiind diciclohexil-carbodiimida. La 20—35°C în soluție apoasă, alcoolică sau acetonică are loc reacția de condensare cu eliberare de diciclohexil-uree. Acizii cu clorformiații în prezența

Cefalosporine de semisinteză



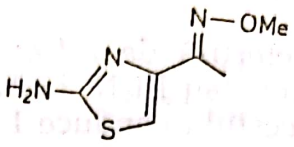
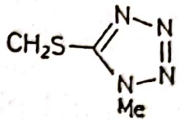
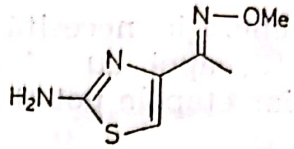
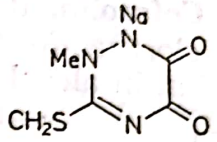
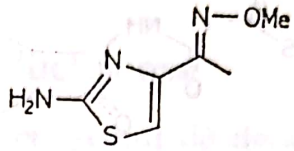
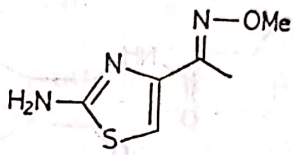
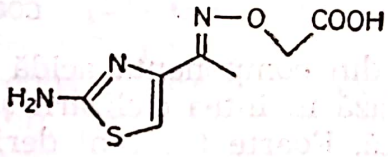
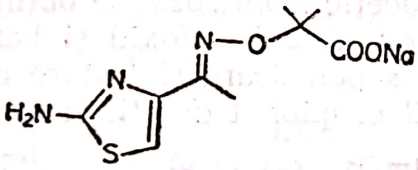
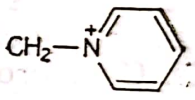
D.C.I.	Denumire comercială	R	X
0	1	2	3
		— prima generație —	
Cefalotin	Keflin, Cepovenin		$CH_2—OAc$
Cefacetril	Celospor	$NC—CH_2—$	$CH_2—OAc$
Cefaloridin	Ceporin		
Cefatrizin	Cefaperos		
Cefazedon	Refosporin		
Cefazolin	Cefacidal, Kefzol, Gramaxin, Ancef		
Cefaclor	Alfatil, Panoral		Cl
Cefapirin	Cefatrexyl, Cefadyl, Cefaloject		$CH_2—OAc$
Cefonicid	Monocid		
Cefradin	Eskacef, Velosef		CH_3
Cefalexin	Ceporexine, Keforal, Oracef		CH_3

Scanned with OKEN Scanner

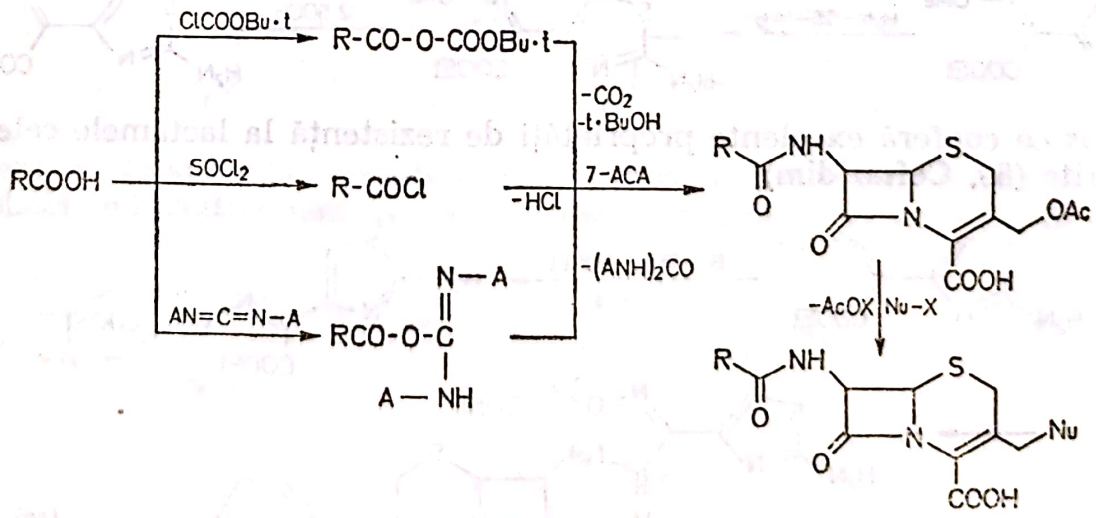
0	1	2	3
Cefadroxil	Ultracef, Bidocef		CH_3
		— a doua generație —	
Cefamandol	Kefandol, Mandokef		
Cefoxitin	Mefoxin, Mefoxitin		CH_2OCONH_2
Cefuroxim	Curoxim, Zinacef, Ceftin, Elobact		CH_2OCONH_2
Cefmetazol	Zefazon	$NC \cdot CH_2S—CH_2$	
		— a treia generație —	
Cefotiam	Pansporin, Spizef		
Cefsulodin	Pyocefal, Pseudocef		
Latamoxef	Moxalactam		
Cefoperazon	Cefobis		
Cefotetan	Apacef, Cefotan		

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.7. (continuare)

0	1	2	3
Cefmenoxim	Cemix, Tacef		
Ceftriaxon	Rocephin		
Cefotaxim	Claforan		$CH_2 \cdot OAc$
Ceftizoxim	Cefizox, Ceftix		H
Cefixim	Suprax		$-CH=CH_2$
Ceftazidim	Fortum, Ceptaz, Tazidime		

Et_3N dau ușor anhidridele mixte reactive. Cu gruparea aminică neprotejată acestea reacționează în condiții blânde cu decarboxilarea anhidridei:

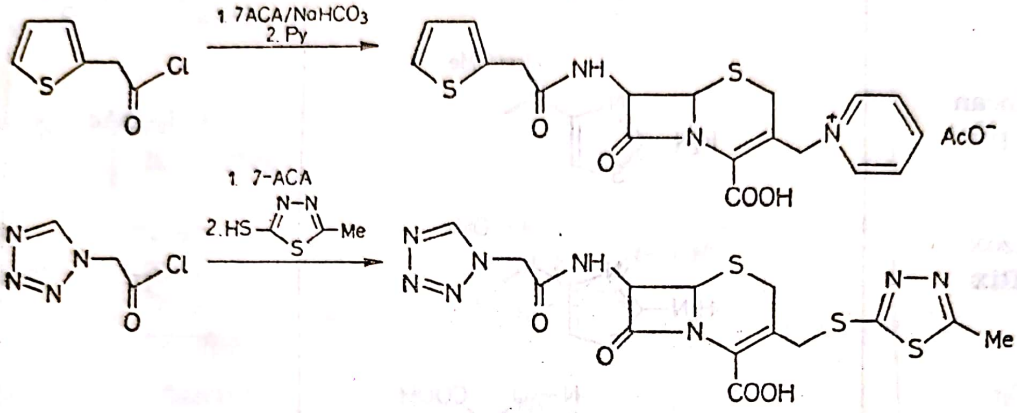


Reacțiile de înlocuire a grupei acetoxi din poziția *3* sunt afectate de labilitatea dublei legături. În cataliza bazică (HO^- sau R_3N) migrează

ușor din 2, când rezultă produse inactive ca antibiotice. Această tendință este mai redusă la 3-metil-derivații rezultați din peniciline. Pentru grefarea diverșilor radicali se utilizează nucleofili activi, ca sulful tiolic și azotul piridinic, care reușesc destul de ușor să înlocuiască gruparea acetoxi din poziția alilică.

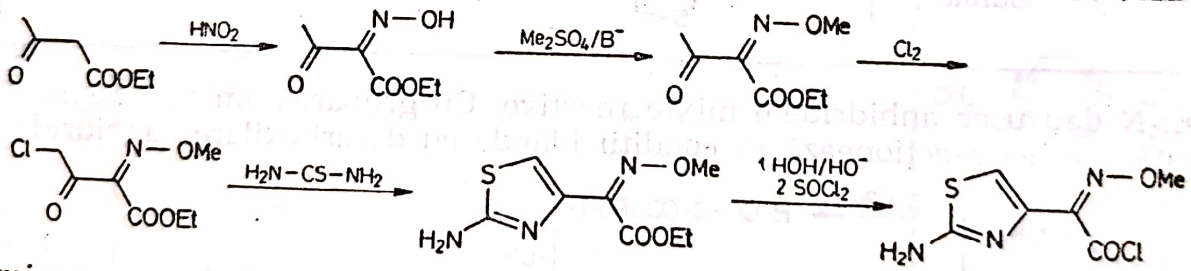
Prin reacția 7-ACA cu clorură de 2-tienil-acetil în soluție acetonic-apoasă în prezență de $NaHCO_3$ sau Et_3N, la 10°C rezultă **Cefalotin.** Refluxarea soluției piridinice a acestuia conduce la **Cefaloridin** (88), cefalosporine din prima generație.

Cefazolin, din a doua generație necesită reacția succesivă a 7-ACA cu clorura de tetrazolil-acetil, apoi cu 2-metil-*1,3,4*-tiadiazolil-5-mercaptan în alcool la fierbere, iar etapele pot fi inversate:

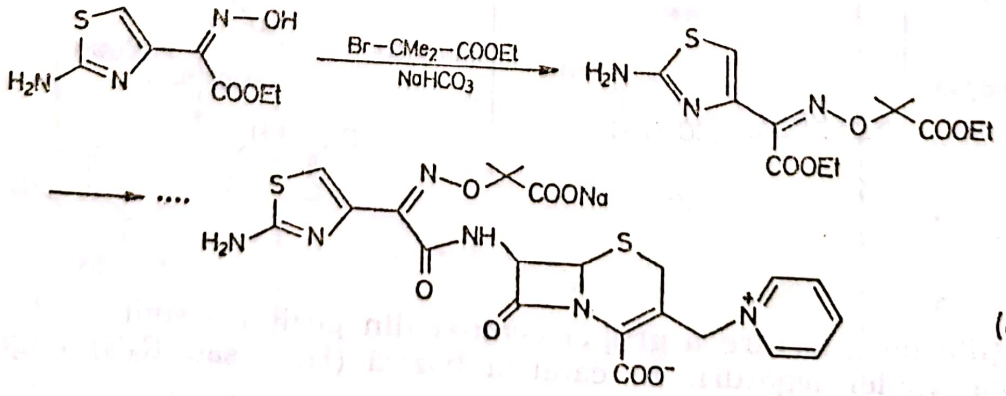


(88)

Structurile de oximă din componenta acidă a cefalosporinelor de generația a treia se realizează înaintea ciclizării și transformării în clorură acidă sau anhidridă mixtă. Foarte frecvent derivații O-substituiți ai acidului 2-amino-4-tiazolil-acetic izonitrozat se obțin din esterul acetil-acetic izonitrozat O-substituit cu dimetilsulfoxid și bază, clorurat în $CHCl_3$ și ciclizat cu tiouree. Prin saponificare și tratare cu $SOCl_2$ rezultă clorura acidă. Cu 2-brom-2-metil-propionat de etil rezultă un oximino-eter volu-

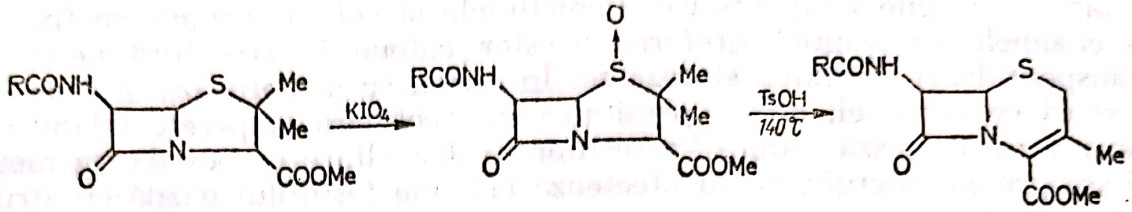


minos ce conferă excelente proprietăți de rezistență la lactamele cele mai diferite (89, **Ceftazidim**)



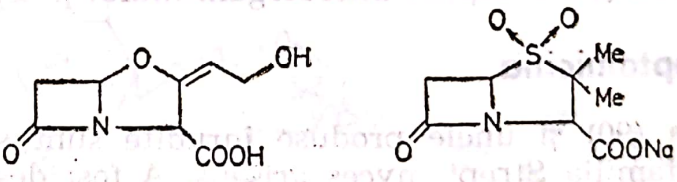
(89)

Avantajoasă este metoda de transformare a penicilinelor în cefalosporine pe cale chimică. Permite obținerea cefalosporinelor de semisinteză utilizând penicilinele (care se obțin mult mai ușor). Tratarea penicilinelor cu periodat transformă puntea sulfură în sulfoxid, care în xilen la reflux în prezența unor cantități catalitice de acid *p*-toluensulfonic dă ciclul tiazolidinic. Pe baza noului acid cefalosporanic s-au sintetizat o serie întreagă de cefalosporine de prima generație.

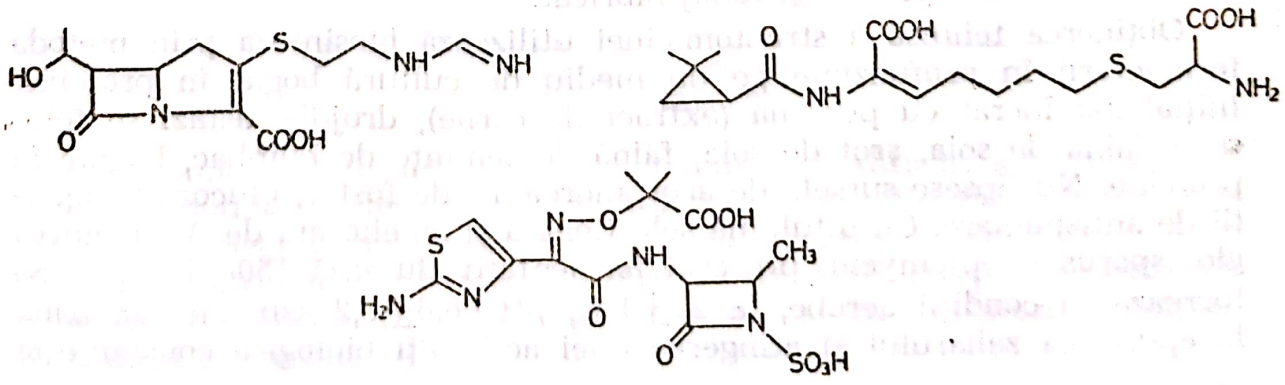


6.2.1.4. Inhibitori de β-lactamaze

Agenții patogeni se apără cu atacul de derivați de β-lactamici prin elaborarea unor enzime de scindare a grupei amidice lactamice. Aceste β-lactamaze conferă rezistență unor sușe microbiene. Dacă în 1944 benzilpenicilina distrugea toate tipurile de stafilococi, în 1950 peste 70% din tipuri erau deja rezistente. Din 1983 se descoperă inhibitori de β-lactamaze. Aceștia se asociază cu penicilinele și cefalosporinele, concură la ocuparea situsului reactiv al β-lactamazelor și, deși sunt hidrolizați în timp, protejează antibioticele β-lactamice. Primul descoperit a fost **acidul clavulanic** natural produs de Streptomices clavuligenus. În asociere cu Amoxicilina *(Augmentin)*, Ticarcilin *(Claventin)* și benzilpenicilina le mărește eficacitatea și permite distrugerea aproape a 90% din susele (tulpinile) rezistente. Din păcate este rapid inactivat în mediul acid al cavității gastrice. Din această cauză se administrează doar i.m., i.v. Proprietăți similare are sulfona acidului desamino-penicilanic (**Sulbactam, *Unacid***), care acționează sinergetic cu antibioticele β-lactamice. Se asociază cu Ampicilina la un produs farmaceutic deosebit de activ *(Unasyn)* și chiar intră în structura unui ester ampicilinic (**Sultamicilin**). Este rezistent și la mediul acid și se poate administra și oral.



Perfect rezistent la penicilinaze s-au dovedit Imipenem *(Tienam)* și o monobactamă **Aztreonam** (*Azactam*) fără a fi inhibitori dovediți de lac-



tamaze. Primul produs este însă sensibil la o dehidropeptidază renală și trebuie asociat cu un inhibitor al acesteia (**Cilastatin**). *Aztreonam* prezintă aceleași protejări sterice ca unele din cefalosporinele din generația a treia.

Modul de acțiune al penicilinelor și cefalosporinelor este asemănător. Pereții celulelor bacteriilor sunt rigizi spre deosebire de cei ai celulelor animalelor superioare. Rigiditatea este asigurată de „nervuri de rezistență" din catene polipeptidice. Penicilinele și cefalosporinele se fixează pe enzimele ce asigură grefarea acestor catene în structura peretelui (transpeptidaze) și inhibă sinteza sa. În celulă se acumulează aminoacizii necesari construcției, crește presiunea intracelulară și peretele labil cedează. Se acționează asupra bacteriilor în dezvoltare ce posedă un metabolism proteic energic, și nu afectează celulele țesutului gazdă cu structură nerigidă.

6.2.2. ANTIBIOTICE AMINOGLUCOZIDICE

Din această clasă fac parte antibioticele care conțin în structură secvențe amino- și guanidino-glucozidice și anume: Streptomicina, Kanamicina, Gentamicina, Neomicina, Paromomicina și eventual Novobiocina, care conține un rest glucozidic chiar dacă gruparea aminică nu este direct legată de acesta. Sunt compuși cu caracter bazic, solubili în apă, generatori de săruri cristaline, cu spectru larg de acțiune.

Structurile fundamentale se obțin prin biosinteză ca metaboliți ai unor sușe selecționate de streptomicete, modificate uneori prin semisinteză, dar în mod neesențial.

Structura glucozidică sugerează și modul de acțiune: un mecanism competitiv cu monozaharidele naturale. Prin înlocuirea monozaharidelor din sinteza ARN și ADN cu aceste amino- și guanidino-zaharide noul acid nucleic, conținând „informații eronate", nu se poate multiplica, iar microorganismul ce-l conține este neviabil. Aceste structuri nefuncționale împiedică dezvoltarea și înmulțirea microorganismului patogen.

6.2.2.1. Streptomicina

Streptomicina (90) și unele produse înrudite sunt sintetizate de un actinomicet din familia Streptomyces griseus. A fost descoperită în 1943 și obținută industrial în 1948 grație activității lui S. A. V a k s m a n (premiul N o b e l 1952) și este după benzil-penicilină al doilea antibiotic ca importanță terapeutică și tonaj fabricat.

Obținerea tehnică a streptomicinei utilizează biosinteza prin metoda fermentării în profunzime pe un mediu de cultură bogat în proteine. Inițial s-a lucrat cu peptonă (extract de carne), drojdie, astăzi se folosește făina de soia, șrot de soia, făină de semințe de bumbac, bogate în proteine. Nu lipsesc sursele de azot anorganic, de fosfor, glucoza și agenții de antispumare. Cu o tulpină selecționată și ameliorată de Actinomices globisporus streptomycini procesul fermentativ durează 150—170 ore. Se lucrează în condiții aerobe, la $27 \pm 1°C$, $pH = 6{,}6 \pm 0{,}2$ sau natural, până la epuizarea zahărului și atingerea unei activități biologice constante și

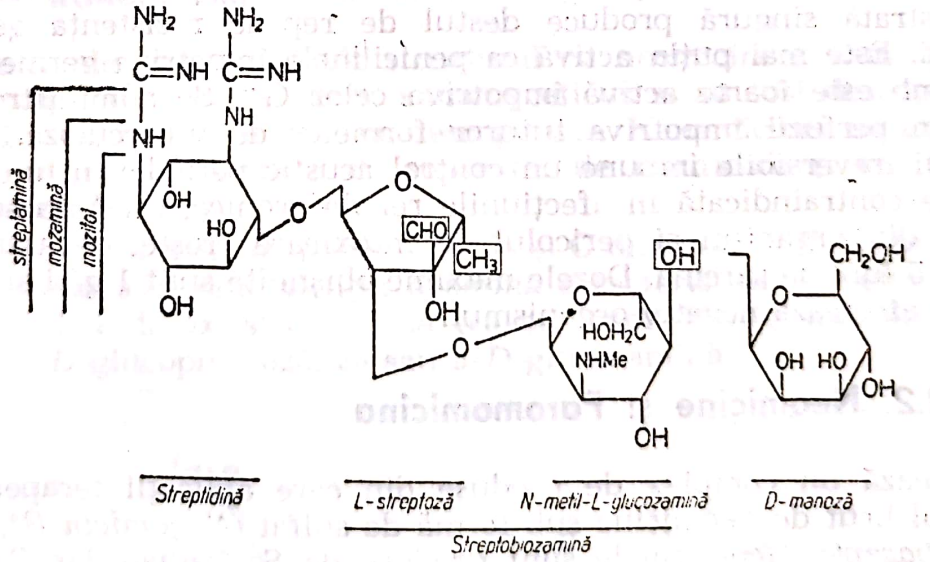
Scanned with OKEN Scanner

maxime. În biomasă conținutul de streptomicină crește până la circa 0,005% (aproximativ 4 000 UI/ml).

Mediul de cultură se tratează cu formol, se acidulează cu acid oxalic la *p*H=3 și se încălzește la 75°C în vederea coagulării substanțelor de natură proteică. Micelul se separă prin filtrare pe filtre cu tambur rotativ și un strat ajutător de pământ de infuzorii. Streptomicina este destul de stabilă termic și la mediu acid pentru a nu se degrada în aceste condiții.

Din filtrat antibioticul se poate separa prin adsorbție pe cărbune sau prin reținere pe coloană cu un cationit de tărie medie (tip carboxilic) și eluare cu soluție acidă. În practică se folosește astăzi doar al doilea procedeu. Se lucrează pe coloane legate în serie, din circuit scoțându-se coloana saturată, care nu mai reține decât prea puțin antibiotic. Din filtratul acid Streptomicina se reține ca ion de amoniu. După spălarea cu apă dedurizată a coloanelor saturate se execută eluția cu H_2SO_4 5%, după care coloana trece la regenerare. Eluatul cu peste 20 000 UI/ml se eliberează de cationii și anionii anorganici prin trecere peste o coloană mixtă cationit-anionit. La *p*H=4 se concentrează de la 40—60 000 UI/ml la circa 200 000 UI/ml la 35°C/20 torr în concentratoare eficiente sub vid. Concentratul se condiționează cu stabilizatori de *p*H, stabilizatori la oxidare, agenți antibacterieni etc. și se atomizează rezultând *Sulfat de streptomicină**.

Problema cheie în această tehnologie este asigurarea sterilității atât pentru faza fermentativă cât și a produsului finit. O sterilizare riguroasă a mediului, aerului și aparatelor elimină posibilitatea infectării cu actinofagi, dușmani naturali ai actinomicetelor. Sterilizarea produsului finit se asigură prin filtrarea biologică pe filtre cu porii de dimensiuni micronice (Seitz, Milipor etc.) a soluției destinate atomizării și prin iradierea UV continuă în spațiul destinat filtrării finale, atomizării și ambalării.



Streptomicina este activă ca un tot unitar. Modificări structurale importante conduc la pierderea activității bactericide. Structura a fost elucidată prin degradarea moleculei și analiza diverselor fragmente. Apar trei unități structurale: 5-desoxi-3-formil-*l*-lixoză (*L*-streptoza), 2-desoxi-2-metilamino-glucoză (N-metil-*L*-glucozamina) și un rest inozitolic purtător a două grupe guanidinice.

Scanned with OKEN Scanner

S-a constatat că în mediul de cultură se găsește alături de streptomicină, până la 60% din cantitatea totală de streptomicină, manozido-streptomicina (Streptomicina B) conținând o manoză legată glicozidic la hidroxilul C^4 din glucozamină. Activitatea sa biologică este cam 25—30% din cea a Streptomicinei, din care cauză spre sfârșitul fermentării în mediu se introduc mici cantități de $CaCl_2$ pentru a stimula conversia acesteia în Streptomicină. Final rămâne doar 5—20%. Chiar sub acțiunea unei enzime produsă de S. grisens (α-manozido-streptomicinază) în condițiile biosintezei conversia nu este cantitativă.

Streptomicina este sensibilă la mediul alcalin, când streptoza se transformă într-o γ-pironă. Prin reducere catalitică sau electrochimică a grupei formil din streptoză această degradare este evitată. **Dihidrostreptomicina** comercială *(Didrosulfon, Entercin, Penimycin)* se obține fie prin această semisinteză, fie prin biosinteză directă cu S. humidus.

5-Hidroxilarea streptozei conduce la **Oxistreptomicină,** un al treilea analog al Streptomicinei, care se produce în cantități mari printr-o biosinteză cu ajutorul S. griseocarneus. Industrializarea producerii Oxistreptomicinei *(Reticulin)* s-a făcut cu S. subrutilus (S.713) sau S.NA 232M1. Familia streptomicinelor continuă cu *Neodihidrostreptomicina* obținută la hidrogenarea în mediu acid (*p*H=2) a Streptomicinei, un produs la fel de activ ca și Streptomicina însăși, în care gruparea formil este redusă la metilol și dispare ^{3}OH streptozei. În sfârșit, prin transmetilarea etioninei, introdusă în acest scop în mediul de cultură, rezultă N-demetilstreptomicina.

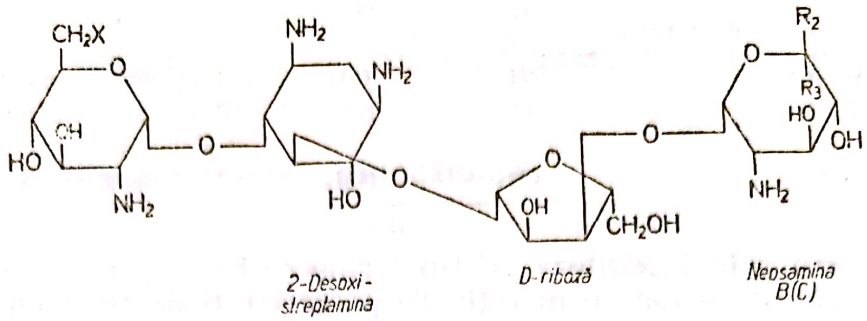
Din păcate Streptomicina este destul de toxică. Se pare că Dihidrostreptomicina acționează ca neurotoxic asupra perechii a opta de nervi cranieni și slăbește auzul, iar Streptomicina afectează urechea vestibulară. Din cauza oto- și neuro-toxicității trebuie utilizată cu multă grijă în curele prelungite.

Marea calitate a Streptomicinei este efectul asupra bacilului K o c h. Administrată singură produce destul de repede rezistența germenilor patogeni. Este mai puțin activă ca penicilinele împotriva germenilor G^+, în schimb este foarte activă împotriva celor G^-. Se administrează i.m., i.v., prin perfuzii împotriva tuturor formelor de tuberculoză. Pericolul surdității ireversibile impune un control acustic periodic în timpul curelor. Este contraindicată în afecțiunile renale cronice, când nu se elimină la timp din organism și pericolul de intoxicare crește, de asemenea în primele 5 luni de sarcină. Dozele maxime obișnuite sunt 1 g/zi și 3 g/cură, când nu afectează negativ organismul.

6.2.2.2. Neomicine și Paromomicina

Formează un complex de produse din care aplicații terapeutice are amestecul brut de neomicine sub formă de sulfat *(Negamicin B*, Nebacetin, Neobasept).* Neomicinele sunt produse de S. fradiae, iar Paromomicina *(Humatin)* de S. rimosus (forma paromomicinus). Din amestecul de neomicine, activitate biologică prezintă componentele B și C, iar A s-a dovedit un produs de degradare al celorlalte două. Au structură aminoglucozidică conținând *2,6*-desoxi-*2,6*-diamino-glucoza (Neosamina C), enantiomerul său (Neosamina B), *2*-desoxi-streptamina și, în Paromomicină, *2*-desoxi-*2*-aminoglucoză (*D*-glucozamină).

Scanned with OKEN Scanner



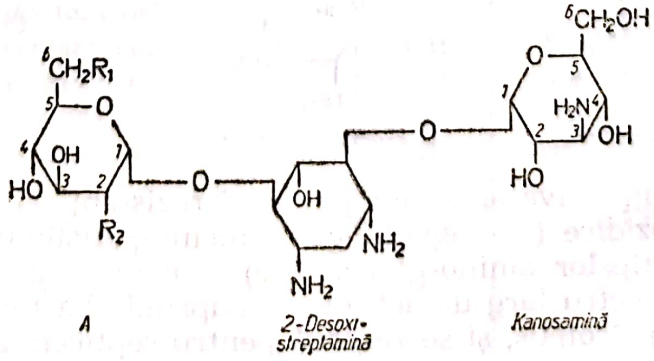
	X	R_2	R_3
Neomicină B	NH_2	H	CH_2NH_2
Neomicină C	NH_2	CH_2NH_2	H
Paromomicină II	OH	CH_2NH_2	H
Paromomicină I	OH	H	CH_2NH_2

Neomicina inhibă dezvoltarea bacteriilor G^+ și G^-, de asemenea a micobacteriilor. Are aceleași dezavantaje ca streptomicinele: afectează perechea a opta de nervi cranieni, este neurotoxic și nefrotoxic, din care cauză se preferă o utilizare strict locală. La administrare orală practic nu se resoarbe la nivel intestinal ceea ce oferă posibilitatea realizării unei concentrații mari în aparatul digestiv și conduce la sterilizarea sa. Sulfatul se comercializează ca *Negamicin** sub formă de comprimate la sterilizarea aparatului digestiv, în diareile infecțioase și în faza preoperatorie a intestinului. În oto-rino-laringologie se folosește unguentul *Negamicin B** (ce conține Neomicină și Bacitracină) produs cu spectru larg de acțiune, care se aplică local, extern în otite, eczeme, micoze (în oftalmologie, chirurgie, urologie, ORL, afecțiuni respiratorii). Cele două antibiotice au o acțiune sinergetică.

6.2.2.3. Kanamicine

Kanamicinele seamănă mult structural cu neomicinele. Sunt produse astăzi de sușe selecționate de S. kanamyceticus și au fost descoperite în Japonia. La un singur an de la descoperirea Kanamicinei ca antibiotic s-au pus la punct metodele de separare, de purificare și s-a elucidat structura componentelor sale.

S-au evidențiat trei componente A, B și C dintre care B prezintă toxicitatea cea mai avansată. Conțin o amină caracteristică *3-D*-glucozamina (Kanosamina), *2*-desoxi-streptamină (ca și neomicinele), apoi *2,6*-desoxi-*2,6*-diamino-*D*-glucopiranoză, *2*- sau *6-D*-glucozamină.



	R_1	R_2	A
Kanamicină A	NH_2	OH	6-D-glucozamină
Kanamicină B	NH_2	NH_2	2,6-desoxi-2,6-diamino-D-glucopiranoză
Kanamicină C	OH	NH_2	2-D-Glucozamină

Se prepară prin biosinteză de tip fermentativ. Separarea din mediul de cultură filtrat se face prin reținere pe cationiți de tip alchil-aril-sulfonici, apoi eluare cu acid diluat, concentrare și atomizare.

Este stabilă în soluții apoase la *p*H=6—8 la 100°C circa 30 minute, se degradează puțin în mediu acid sau bazic, iar unii germeni patogeni kanamicino-rezistenți reușesc să inactiveze Kanamicina prin acetilarea grupei aminice din glucozamină.

Este un activ bacteriostatic și bactericid, util în infecțiile grave cu stafilococi rezistenți la alte antibiotice, în afecțiunile intestinale și tuberculoase, de asemenea în sterilizarea purtătorilor de agenți patogeni.

Ca și Streptomicina este limitată aplicativ de acțiunea toxică asupra rinichiului și nervului acustico-vestibular, din care cauză în administrarea parenterală nu trebuie depășită doza de 40 g/cură și 2 g/zi. Eventualele afecțiuni renale (reacții secundare neplăcute) dispar în câteva zile de la întreruperea administrării.

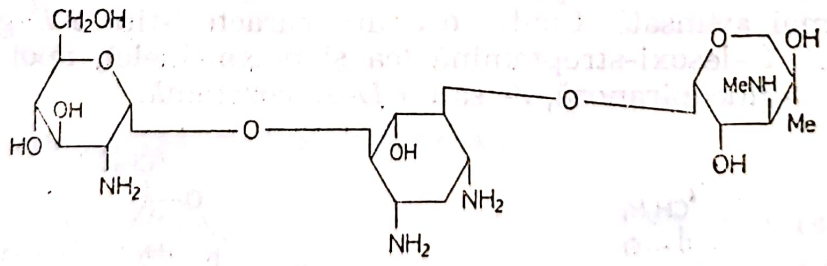
Se comercializează flacoane conținând sulfat de **Kanamicină*** *(Resistomycin)* echivalent a 1 g sau 0,5 g bază liberă și *Unguent oftalmic cu Kanamicină**.

6.2.2.4. Gentamicina*

Este un amestec de șase produse cu structură apropiată amino-glucozidică, componenta A găsindu-se în cantitățile cele mai mari și fiind cea mai activă. Alte componente au activitatea bactericidă de 30—70% față de Gentamicina A.

Produsul tehnic se obține prin izolarea din mediul de cultură al unor specii de Micromonospora: purpurea, echinospora pallida sau feruginea, carbonacea, halophytica.

În structură sunt prezente resturi 2-*D*-glucozaminice, de 2-desoxi-streptamină și unul specific de gentosamină. Pentru Gentamicina A structura este:



2-D-glucozamină 2-Desoxi-streptamină Gentosamină

Este activă împotriva agenților patogeni rezistenți la celelalte antibiotice amino-glucozidice (dar agenții gentamicino-rezistenți sunt insensibili la restul antibioticelor amino-glucozidice) și peniciline. Este un antibiotic energic, cu spectru larg de acțiune ce cuprinde bacterii G^-, G^+ inclusiv Salmonella și Proteus, și se rezervă pentru septicemii și afecțiuni uri-

Scanned with OKEN Scanner

nare cu bacili G⁻ rezistenți la antibioticele standard. Este nefrotoxic și ototoxic și se administrează cu prudență. Forma comercială este sulfatul (**Gentamicin***, *Gentosept*, Gentolin).

6.2.2.5. Alte antibiotice glucozidice

Acestea sunt folosite în terapie cu aplicații mai limitate: **Amikacin** *(Amiklin, Biklin)*, **Dibekacin** *(Icacin, Debekacyl)*, **Tobramicin** *(Nebcin, Brulamicin)* cu structuri tri-aminoglucozidice asemănătoare Kanamicinei, **Framicetin** *(Soframycin, Topifram⁺)* cu o riboză inserată între cele trei amino-hexoze, **Netilmicin** *(Netromicin)* și **Sisomicin** *(Sisolline)* cu structuri dezoxilate, **Clindamicin** *(Dalacin, Sobelin)*, **Streptozocin** *(Zanosar)* și **Lincomicin** *(Lincocin)*, monoamino-zaharide N-acilate.

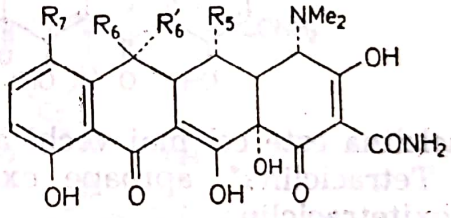
6.2.3. TETRACICLINELE

Tetraciclinele formează o clasă omogenă de antibiotice cu larg spectru de acțiune al căror nume derivă de la structura tetraciclică a scheletului comun: octahidronaftacenul. S-au descoperit la interval de câțiva ani cei mai importanți reprezentanți naturali ai clasei: clortetraciclina — 1948, oxitetraciclina — 1950, și tetraciclina — 1953. Mai târziu s-a obținut și o serie de produse de semisinteză.

Structura acestora diferă prin substituenții pozițiilor 5, 6 și 7 (tab. 6.8). Față de nucleul central substituenții sunt distribuiți de o parte sau alta a planului ciclului. Substituenții plasați sub plan sunt desemnați ca α și legătura de valență se trece cu linie punctată, iar cei așezați deasupra planului sunt desemnați ca β și linia de valență este plină.

TABELUL 6.8

Antibiotice tetraciclinice



D.C.I.	*Denumire comercială*	R_5	R_6'	R_6	R_7
Tetraciclina*	Hexacyclin, Tetramig	H	Me	OH	H
Clortetraciclin	Aureomicin	H	Me	OH	Cl
Oxitetraciclin	Bioxiteracor*, Terramycin	OH	Me	OH	H
Doxiciclin	Vibramicin	OH	Me	H	H
Minociclin	Minocin	H	H	H	NMe_2
Demeclociclin	Declomycin	H	H	OH	Cl
Metaciclin	Lysoclin, Physiomycin	OH	$=CH_2$		H
Meclociclin	Meclan	OH	$=CH_2$		Cl

Scanned with OKEN Scanner

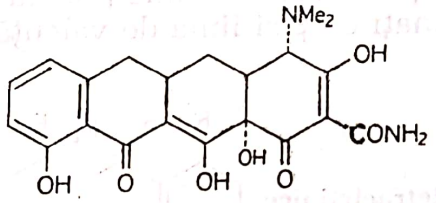
6.2.3.1. Tetraciclinele naturale

Primul descoperit a fost **Clortetraciclina** *(Aureomicina)*, printr-un studiu sistematic a 5 000 probe de sol din întreaga lume făcut la American Cyanamid Co., în mediul de cultură al Streptomyces aureofaciens. Oxitetraciclina a necesitat analiza a circa 100 000 probe de sol și este produsă de S. rimosus, iar Tetraciclina s-a obținut inițial prin semisinteză și ulterior în mediul de cultură al unei actinomicete texane: S. viridifaciens.

Sunt substanțe solide, cristaline, de culoare galbenă, cu caracter amfoter (formează săruri cu bazele și cu acizii). Cu ionii metalici produc chelați care se pot folosi în purificarea și separarea lor, în identificare și dozare. De asemenea se pare că structurile peri-oxi-carbonilice leagă foarte ușor și stabil oligoelementele esențiale dezvoltării microorganismelor. Acesta este probabil modul de acțiune împotriva agenților patogeni. Legarea cationilor metalici îi sustrag pe aceștia utilizării în fabricarea enzimelor microorganismelor tetraciclino-sensibile, activitatea antibacteriană depinzând de eficiența epuizării oligoelementelor mediului.

Se caracterizează ușor prin spectrele lor electronice de absorbție și fluorescență. Inconvenientele lor constau în solubilitatea redusă în apă și instabilitatea hidrolitică a clorhidraților, inconveniente ce fac dificilă administrarea parenterală.

Spre deosebire de alte clase de antibiotice, structura produselor naturale poate fi modificată fără anularea activității antibacteriene. Un minim de caracteristici structurale le posedă *6*-demetil-*6*-dezoxi-tetraciclina, care încă mai este un antibiotic activ:



Clortetraciclina este cel mai vechi antibiotic din această clasă, cel mai folosit este Tetraciclina*, aproape exclusiv ca bază liberă și cel mai tolerat este oxitetraciclina.

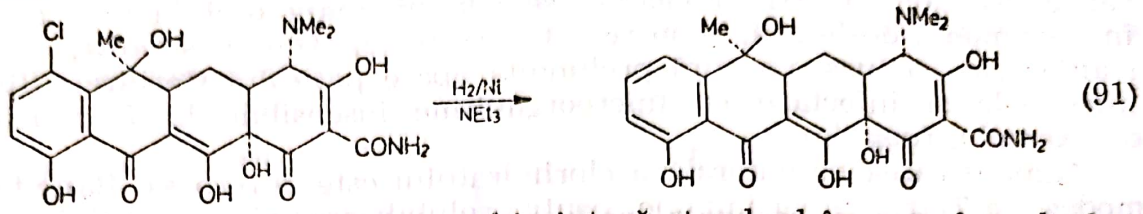
Biosinteza cu S. aureofaciens într-un mediu de cultură conținând NaCl și $CaCO_3$ alături de obișnuitele componente de natură zaharidică, proteică și minerală, la *p*H=7 și 27°C, timp de 100—130 ore urmată de filtrarea miceliului conduce la o soluție de Aureomicină. Aceasta este solubilă atât în mediu bazic cât și în mediu acid. Se poate separa prin adsorbție în coloane cu cărbune sau pământ de infuzori, eluare cu un solvent polar și colectarea fracțiunii fluorescente. Formarea de complecși insolubili cu ionii de Ca, Mg sau Ba permite o altă separare din mediul filtrat.

Soluțiile apoase de Clortetraciclină nu sunt stabile în timp. În mediu bazic, acid sau oxidant asistăm la o rapidă inactivare prin degradare structurală a zonei C^{10}—C^{12} și epimerizarea la C^4. Clorhidratul său este de 10 ori mai solubil, este mai stabil în timp, dar administrarea sa parenterală este dureroasă.

Tetraciclina* (91, *Cyclomycina*) s-a obținut inițial prin eliminarea reductivă a atomului de clor din 7 prin hidrogenare catalitică în prezența unui acceptor de hidracid. La puțin timp s-a descoperit S. albo-niger într-o probă de sol din Texas care-l producea exclusiv, iar mai târziu s-a

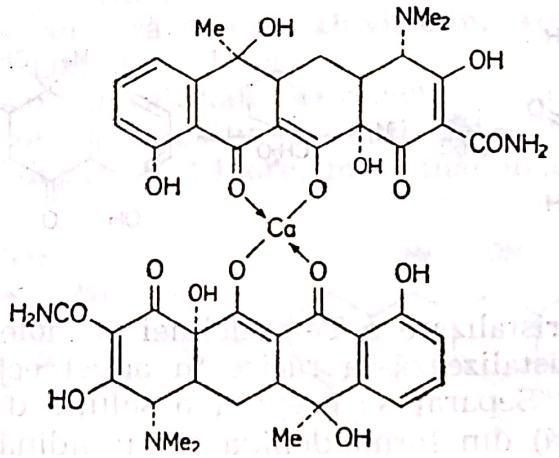
Scanned with OKEN Scanner

descoperit în mediul de cultură a S. viridifaciens și aureofaciens la biosinteza nedirijată. Reducerea concentrației sau eliminarea ionilor clorură în mediul de cultură, prezența unor inhibitori de clorurare (rodanură, ditiocarbamați și benztiazol-sulfonamidă) conduc la preponderența Tetraciclinei. Astăzi se lucrează cu sușe selecționate de mutanți ce produc exclusiv Tetraciclina indiferent de cantitatea de ioni de clorură.



(91)

Obținerea sa se face printr-o biosinteză standard în care faza de fermentație propriu-zisă durează circa 120 ore la 27°C și pH=6,5—6,8 cu aerare de 0,7—1,0 l aer/l mediu·minut. Sursa de zaharuri este formată din amidon dextrinizat și făină de porumb. Coagularea proteinelor la pH=1,5 și introducerea pământului de infuzori ușurează filtrarea. În aceste condiții Tetraciclina este solubilă, dar în pericol de a fi inactivată de mediul acid, din care cauză filtrarea are loc rapid și la temperatură de 10—15°C. Filtratul se aduce la pH=7,7 cu soluție amoniacală, când precipită complexul calcic al Tetraciclinei și se filtrează. Acest complex este format cu ajutorul ionilor de calciu din $CaCO_3$ aflat în proporție de circa 1% în mediul de cultură pentru tamponarea acidității rezultate din fermentație. Este foarte folosit pentru separarea și purificarea tuturor tetraciclinelor datorită insolubilității în apă.



Filtratul conține cantități de vitamină B_{12} și se poate folosi pentru separarea acesteia. Conținutul mic de vitamină ridică însă unele probleme de rentabilitate.

Complexul obținut se trece în apă, pentru a evita inactivarea antibioticului în mediu alcalin, iar suspensia se tratează cu acid oxalic pentru scoaterea calciului ca oxalat insolubil, care se îndepărtează. Separarea bazei brute se bazează pe relativa ei insolubilitate în soluție apoasă concentrată. Filtratul, acid din cauza acidului oxalic, se trece la pH=4 și are loc precipitarea bazei.

Purificarea bazei și transformarea în clorhidrat are loc prin extracție cu soluție de metanol și AcOBu a antibioticului din produsul brut, concentrarea extractului și transformarea bazei în clorhidrat cu HCl concentrat. Sarea formată este puțin solubilă în soluția de solvenți organici și precipită.

Scanned with OKEN Scanner

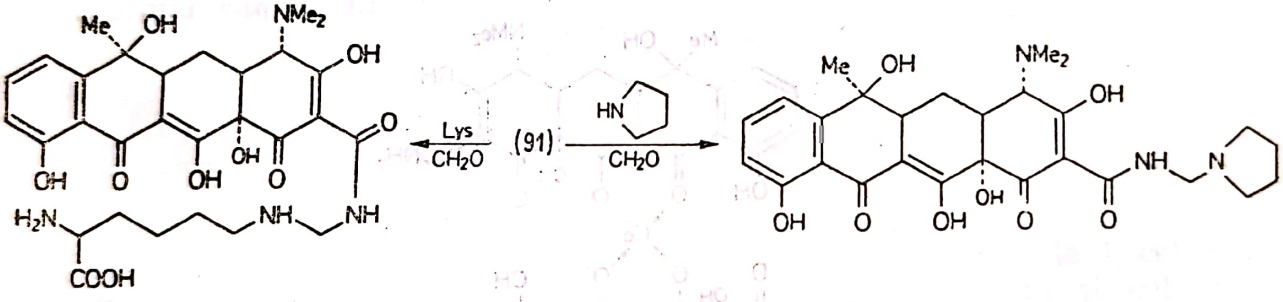
Din punct de vedere chimic Tetraciclina* (91) este amida acidului *4*-dimetilamino-*1,4,4a,5,5a,6,11,12a*-octahidro-*3,6,10,12, a*-pentahidroxi-*6*--metil-*1,11*-dioxo-*2*-naftacen-carboxilic.

Oxitetraciclina *(Teramicin)* este obținută într-o manieră foarte asemănătoare dar cu alte suşe de actinomicete, ce derivă din S. aureofacens A 377. Tetraciclina şi Oxitetraciclina ca baze, clorhidrați sau complexul calcic insolubil al Oxitetraciclinei se administrează oral în mod curent în pneumonii, dezinterii, gonoree, tifos, sinuzite, otite, mastoidite, infecții stafilococice şi lues. La cură prelungită apare pericolul sterilizării florei intestinale şi infectării cu microorganisme insensibile la Tetraciclină, de exemplu, fungiile.

Administrarea parenterală a clorhidratului este dureroasă. Bazicitatea modestă a Tetraciclinei impune, pentru solubilizarea clorhidratului şi asigurarea stabilității sale, o soluție de *p*H mai mic decât cel fiziologic. Administrarea trebuie făcută lent şi îngrijit pentru evitarea necrozelor locale.

6.2.3.2. Tetracicline de semisinteză

Dezavantajele legate de solubilizarea Tetraciclinei se elimină prin transformarea sa într-un produs de bazicitate mult mai mare. **Rolitetraciclin** *(Solvocilin*)* este N-pirolidino-metil-tetraciclina şi conține la azotul amidic o grupare metil-pirolidinică, puternic bazică. Rezultă la reacția Tetraciclinei cu o soluție de formaldehidă şi pirolidină în solvent organic. Cu lizină în locul pirolidinei dă **Limeciclin** *(Tetralysal)*.



Se elimină apa de cristalizare a Tetraciclinei (6 molecule) prin refluxare în metanol, când cristalizează la răcire în aduct echimolecular anhidru tetraciclin-metanolic. Separat se prepară o soluție de pirolidino-metanol (N-oximetil-pirolidină) din formaldehidă şi pirolidină în i-Pr-OH la 0°C şi se trece peste soluția izopropanolică de aduct al Tetraciclinei la 50°C în 20 minute. La rece cristalizează Rolitetraciclin, se filtrează, şi se usucă. Randament global este de 78%.

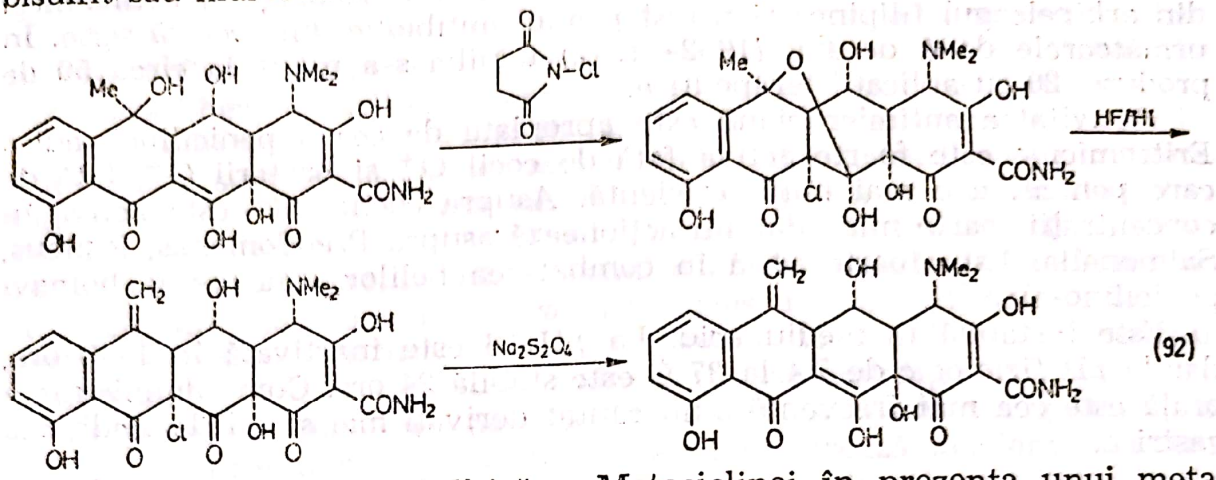
Rolitetraciclin este de 735 de ori mai solubil ca Tetraciclina, iar clorhidratul său este de 125 de ori mai solubil decât cel al Tetraciclinei. Se solvă în apă până la 1,25 g/ml apă la 18°C în domeniul de *p*H=1,5—8,5 şi se întrebuințează la prepararea de soluții injectabile. Preparatul asigură rapid un nivel seric ridicat şi o eficiență sporită. Se recomandă în tratamentele de şoc şi în cazul când administrarea orală este inoperantă (diaree şi vome energice).

O altă tetraciclină de semisinteză este *6*-dezoxi-*6*-metilen-5-hidroxi-tetraciclina cunoscută ca **Metaciclina** (92), *Rondomicina**). S-a dovedit foarte eficientă în combaterea infecțiilor respiratorii prin doză unică, mai ales în pediatrie împotriva pneumoniei. Activitatea sa puternică o face

Scanned with OKEN Scanner

utilă în infecțiile gastro-intestinale (tifoidă, salmoneloză, dezinterie bacilară), în septicemii, în tratarea tractului biliar și urinar.

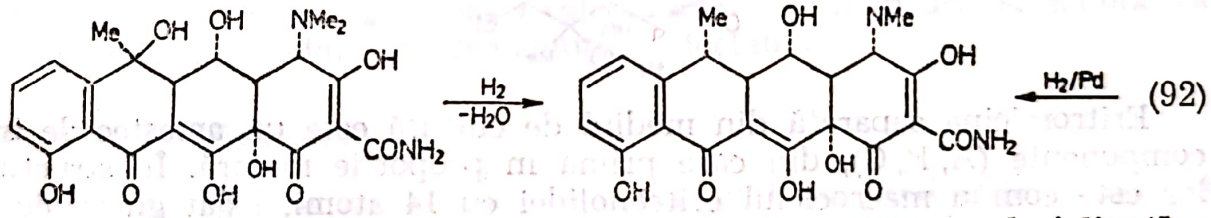
Prin clorurarea homolitică a Oxitetraciclinei cu N-clorsuccinimidă la 5°C și *p*H=3—4 este atacată poziția *11a* în vecinătatea a două grupe oxo (grupa enolică din *12* este tautomeră cu *12*-oxo) și are loc formarea *6-12*-semicetalului cu intervenția hidroxilului din *6*. *11*-Clor-5-hidroxitetraciclin-*6,12*-semicetalul se deshidratează în HF anhidru lichid în prezența HI, după care gruparea *11a* cloro se elimină reductiv la tratare cu bisulfit sau hidrosulfit:



(92)

Prin hidrogenarea catalitică a Metaciclinei în prezența unui metal nobil are loc hidrogenarea dublei legături nou formate odată cu asimetrizarea C^6. Se formează un amestec de 1 : 1 α- și β-epimeri care se scindează cromatografic și prin cristalizări fracționate. Epimerul α dovedește o activitate superioară și este **Doxiciclin.** Acesta se poate obține și prin hidrogenoliza Oxitetraciclinei.

Are un spectru similar celorlalte tetracicline, este mai activă și acționează eficient în doze aproximativ jumătate din cele ale Tetraciclinei cu timp de acțiune ce depășește 24 ore, mult mai mare decât al celorlalte tetracicline.



(92)

Alte tetracicline cu aplicație mai restrânsă sunt **Demeclociclin** *(Ledermicin,* 7-clor-*6*-demetil-tetraciclina) obținută fermentativ cu mutantul „S-604" al S. aureofaciens și **Minociclin** (7-dimetilamino-*6*-demetil-*6*-deoxi-tetraciclina). Se obține la reducerea cu hidrogen și cărbune paladat a monosulfatului 7-nitro-*6*-deoxi-*6*-demetil-tetraciclinei în prezență de formaldehidă 40% în metoxietanol și acid sulfuric diluat. Are loc succesiv reducerea grupei nitro și metilarea exhaustivă a grupei aminice.

6.2.4. MACROLIDE

Macrolidele formează o familie de antibiotice minore caracterizate structural printr-un macrociclu lactonic și biologic prin activitatea antibacteriană asupra germenilor Gram pozitivi. Dintre acestea se enumeră

Scanned with OKEN Scanner

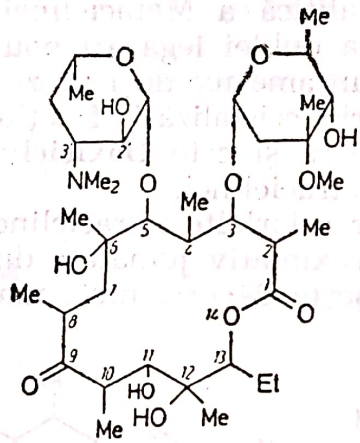
Eritromicina*, Carbomicina, Oleandomicina, Rifampicina, Rifamicina, Nistatina etc. Pe ciclul de 12—18 atomi de carbon al macrolidelor (denumire dată de W o o d w a r d) sunt grefate cicluri piranozice ale unor dezoxi-amino-hexoze.

6.2.4.1. Eritromicina

Eritromicina este produsă de S. erythreus waksman, un actinomicet din arhipeleagul filipinez și a fost primul antibiotic din această serie. În următoarele două decenii (1952—1972) familia s-a mărit la circa 50 de produse, 20 cu aplicații terapeutice.

Activitatea antimicrobiană este apropiată de cea a penicilinei, adică Eritromicina este foarte activă față de cocii G^+ și bacterii G^+, față de care penicilina e mai puțin eficientă. Asupra cocilor G^- este activă în concentrații foarte mici, dar nu acționează asupra Pseudomonas, Proteus, Salmonella. Este foarte utilă în combaterea bolilor venerice la bolnavi penicilino-alergici.

Este instabilă în mediu acid. La pH$\leqslant$6 este inactivată în 1—3 ore, dar la pH fiziologic de 7,4 la 37°C este stabilă 24 ore. Cum administrarea orală este cea mai frecventă s-au căutat derivați mai stabili la aciditatea gastrică.



Eritromicina separată din mediul de cultură este un amestec de trei componente (A, B, C), din care prima în proporție majoră. În structura lor este comun macrociclul eritronolidei cu 14 atomi, legat glicozidic în pozițiile *5* și *3* cu ciclurile piranozice ale *D*-desozaminei, ce conține o grupare dimetilaminică, respectiv cladinozei, cu o grupare metoxi. În eritromicina B lipsește oxidrilul din poziția *12* a ciclului eritronolidei, iar în Eritromicina C cladinoza este înlocuită cu *L*-micaroza (dispare OMe).

Eritromicina se obține prin biosinteză de tip fermentativ cu S. erythreus ameliorat prin selecție, pe un mediu de cultură conținând amidon de cartofi și glucoză ca resurse nutritive, făină de soia și extract de porumb surse de protide, anorganice ca sursă de fosfor, azot, potasiu, $CaCO_3$ pentru menținerea pH-ului la 6,8—7, propanol drept promotor și ulei de floarea soarelui sau parțial hidrogenat, drept antispumant. Procesul are loc la 33°C, cu aerare moderată, în condiții sterile (proces foarte sensibil la infectări accidentale).

După separarea miceliului și proteinelor, coagulate chimic cu bromură de cetil-piridină și electroliți (NaCl și $CaCl_2$) la pH=9,6, prin filtrare cu

Scanned with OKEN Scanner

ajutorul pământului de infuzori, spălarea miceliului pentru antrenarea Eritromicinei de pe miceliu (insolubilă în aceste condiții), se procedează la extracția antibioticului din soluțiile filtrate. Se extrage Eritromicina bază liberă la *p*H=9—10 cu AcOBu obținând o concentrare de la 500 UI/ml din filtrat la 5—9 000 UI/ml în solvent organic. Concentrarea continuă după transformarea bazei în sare prin extragere într-o soluție apoasă de KH_2PO_4 la *p*H=4, rapid (pentru reducerea cantităților inactivate) în extractoare centrifugale, când activitatea atinge chiar 14 000 UI/ml. Extractul apos se neutralizează imediat și la *p*H=10 și 0—10°C se extrage cu CH_2Cl_2 mărind concentrația la 30 000 UI/ml. Prin evaporare peliculară la 30—40°C și 0,4 atm rezultă un concentrat de 150—300 000 UI/ml, din care baza liberă cristalizează lent la —10°C și se separă prin filtrare.

Insolubilitatea Eritromicinei în fază apoasă și inactivarea ei în mediu acid gastric sunt obstacole serioase în calea administrării sale parenteral sau oral. S-au preparat însă câțiva derivați ai săi ce permit depășirea acestor dificultăți. Tratarea unei soluții acetonice de Eritromicină la 10—15°C cu anhidridă propionică, în condiții anhidre, perfectarea câteva ore și precipitarea din faza acetonică prin adaos de apă desalinizată în proporțiile necesare, conduce, cu un randament de 80—85% la Propionil-eritromicină*, în care este acilat hidroxilul desozaminic.

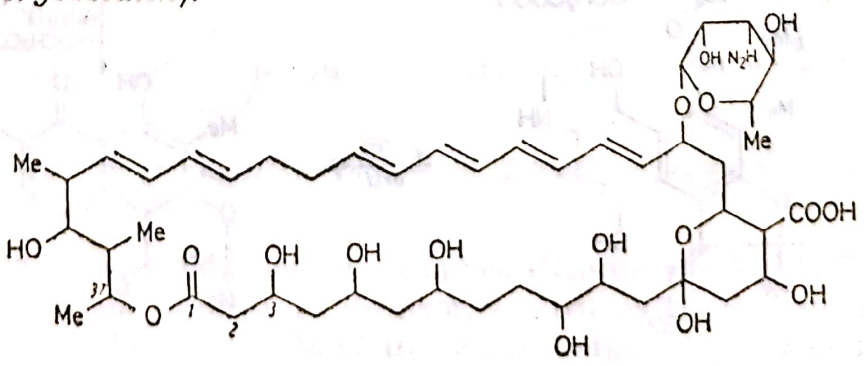
Propionil-eritromicina* nu este inactivată de aciditatea gastrică, se resoarbe mai rapid ca Eritromicina și se administrează sub formă de comprimate pe cale orală cu aceleași indicații ca și Benzil-penicilina. Rezistența microbiană la acest produs se observă rar, iar asociat cu Penicilina manifestă un efect sinergic.

În siropurile pediatrice se folosesc forme emulsionabile, ca lauril-sulfatul și stearatul de dimetil-piranozil-amoniu, sau mai bine **etilsuccinatul de eritromicină*** *(Pediamicyn, Abboticin)*. Se prepară din hemiesterul succinic care reacționează cu hidroxilul din 2′ în soluție organică al Eritromicinei sau propionil-eritromicinei.

Pentru administrarea i.v. și i.m. se folosesc lactobionatul și glucoheptonatul de eritromicină. *Lactobionatul de eritromicină** (sarea cu acidul 4-*D*-galactopiranozil-*D*-galuconic) este foarte solubil în apă și acționează foarte rapid după administrarea soluției injectabile.

6.2.4.2. Nistatina

Este un antibiotic antifungic descoperit în 1950, produs de S. noursei sau S. aureus cu structură de macrolidă polienică cu micozamina legată glucozidic. Acționează energic asupra multor levulii (Candida, Blastomyces, Tricophyton, Microsporum, Aspergillum), nu afectează protozoarele și actinomicetele. Se comercializează ca **Nistatin** (*Stamicina**, *Nidoflor**, *Polygynax, Nycostatin*).

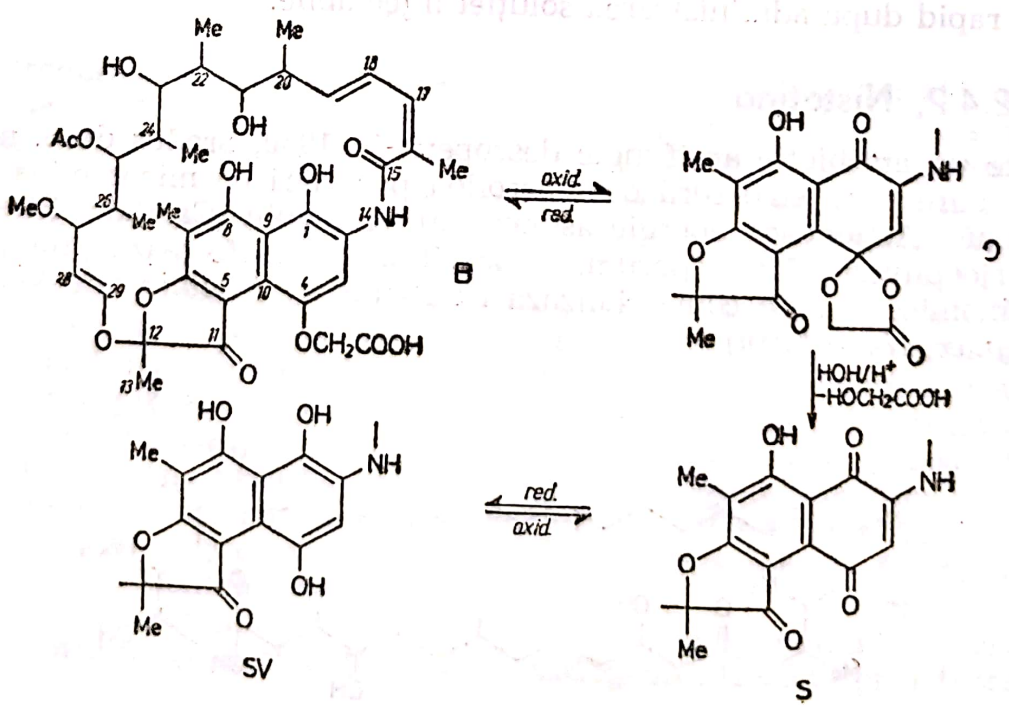


Și aici antibioticul este conținut de miceliu. Filtrarea decurge greu, mai ales dacă s-a atins faza de autoliză. Deși se filtrează pe filtru presă, umiditatea depășește 65% și eliminarea ei se face prin ampastare cu acetonă și filtrare (se atinge circa 10% umiditate), apoi spălare cu metanol. Pe un filtru nuce prevăzut cu un agitator cu racleți (greblă) se execută extracții succesive cu soluții metanolice de 2% $CaCl_2$, printr-o succesiune de 3—4 operații identice de amestecare cu solvent, apoi filtrare până la epuizarea miceliului degradat cu electrolit. Cu apă desalinizată în mici proporții se elimină unele fracțiuni organice inactive prin precipitare și filtrare, iar la precipitare cu cantități mari de apă și răcire, filtrare și uscare rezultă Nistatina. Randamentele pe fazele de filtrare-anhidrificare-extracție și respectiv purificare-cristalizare-uscare sunt de circa 80%.

6.2.4.3. Rifamicine

Rifamicinele formează o familie de produse naturale și de semisinteză cu structură și proprietăți apropiate. Cele naturale s-au descoperit în mediul de cultură al fermentației cu S. mediterranei și conțin un ciclu naftochinonic sau hidroxinaftalinic inclus într-un macrociclu lactamic. În proporția cea mai mare în amestecul natural se găsește Rifamicina B (alături de A, C, D și E), care a fost studiată. S-a constatat că în fază apoasă suferă transformări care măresc activitatea, de unde seria de rifamicine de semisinteză care au culminat cu **Rifampicina** *(Sinerdol*, Rifadin)*, un produs de condensare al unei amine-piperazine cu 3-formil-rifamicină.

În continuare se va prezenta grafic doar structura naftalinică, care suferă diverse modificări, catena macrociclului rămânând neafectată. Prin oxidare blândă a Rifamicinei B rezultă Rifamicina O, iar prin oxidarea acesteia sau oxidare-hidroliză a primeia rezultă Rifamicina S și prin reducerea ei SV, produse de semisinteză rudimentară, mai active totuși decât cele naturale:



Procesul fermentativ decurge în condițiile cunoscute, fermentarea având loc timp de până la 200 ore într-un mediu de cultură conținând cunoscutele componente, plus propilenglicolul promotor și dietilbarbiturat. Se lucrează la *p*H=6,6 cu aerare până la atingerea plafonului de activitate.

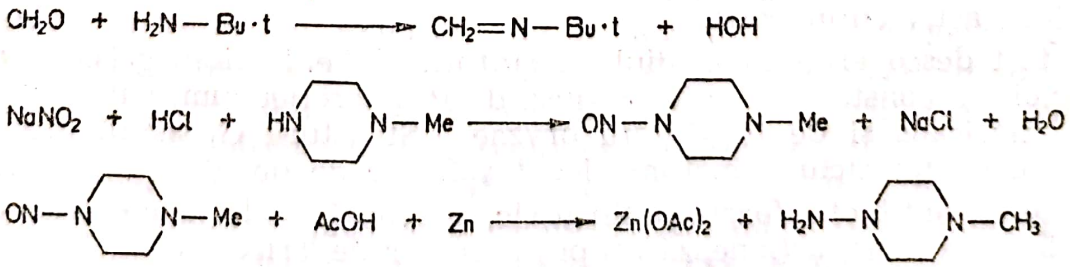
Filtratul separării micelilului conține mai ales produs B. La 20°C prin tratare cu persulfat de sodiu la *p*H=4 acesta se oxidează la Rifamicină O brută care se filtrează și se usucă. Prin extracție cu cloroform în contracurent într-o baterie de coloane de extracție umplute cu produs brut rezultă un extract cloroformic de 60—90 000 γ/ml de produs O pur.

Hidroliza la Rifamicina S se face într-o soluție cloroformic-metanolică la 25°C cu H_2SO_4 30%, sub agitare până se constată conversia de minimum 95% a produsului O. Soluția cloroformică de Rifamicină S se spală de anorganice cu apă, se concentrează după anhidrificare, antibioticul se insolubilizează cu propanol și se cristalizează la 0°C, după care se filtrează și usucă Rimfamicina S (**Rifamicin,** *Rifocin*).

Astăzi întreaga producție de Rifamicină S se folosește în fabricarea produselor de semisinteză **Rifamicin** (93, *Sinerdol**) și Sinerdol EH*. Rifampicin este *3*(*4*-metil-piperazinil-iminometil)-rifamicina SV, activă împotriva germenilor G^+, medicament de largă circulație ca tuberculostatic. Administrat singur dezvoltă repede rezistență.

Introducerea grupei formil în *3* se poate face cu formaldehidă, dar cu pericolul apariției unor produse secundare de condensare trimoleculară. Se preferă un derivat la care o condensare ulterioară a derivatului metilolic este blocată, de exemplu, metilen-imina. Tratarea la 0°C a unei soluții de *t*-butil-amină în tetrahidrofuran proaspăt distilat (pentru evitarea peroxizilor) cu o soluție de formol, eliminarea fazei apoase și insolubilizarea cu KOH solid duce la precipitarea N-metilen-*t*-butilaminei cu randament bun (circa 95%). În THF la 50°C are loc condensarea Rifamicinei S cu metilen-*t*-butilamina în 10—15 ore, până la transformare completă în intermediarul TBQ. Reacția are loc în prezența MnO_2 care acceptă hidrogenul, și a *t*-Bu-aminei, care previne descompunerea metilen-derivatului. Intermediarul se supune hidrolizei cu H_2SO_4 15% la 0°C în prezența acidului ascorbic reducător, când rezultă *3*-formil-rifamicină SV, cu un randament de aproximativ 80%.

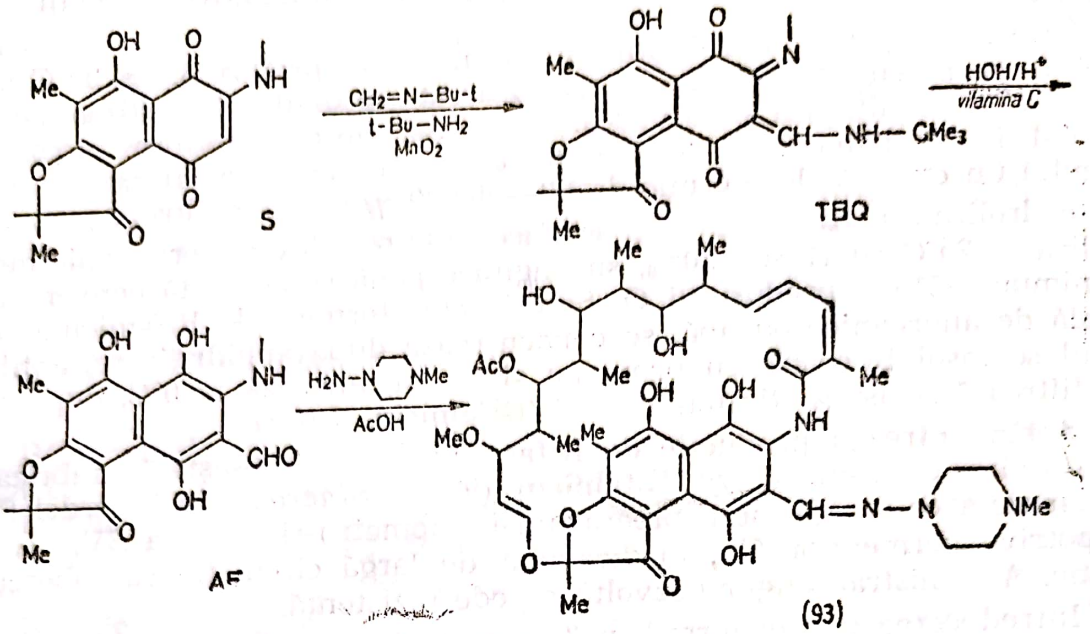
Condensarea acestui derivat se face cu *1*-metil-*4*-amino-piperazină. Aceasta se prepară prin acțiunea acidului azotos în fază apoasă asupra soluției clorhidrice de metil-piperazină la 0°C și reducerea nitrozo-derivatului cu acid acetic și Zn la 10°C.



Amino-metil-piperazina obținută la rectificarea sub vid la 70°C/14 torr, păstrată la 5°C, sub atmosferă de azot, pentru evitarea degradărilor oxidative, reacționează la 25—30°C în solvent organic și cataliză acidă cu

Scanned with OKEN Scanner

formil-derivatul. Dacă reacția are loc în AcOBu în prezența AcOH se termină în 1—2 ore, iar **Rifampicina** brută se separă prin centrare sub vid și cristalizare la rece cu randament de peste 65%.



6.2.4.4. Alte macrolide

Alte macrolide cu aplicații clinice actuale sunt: **Amfotericina** *(Fungizon, Amfociclin)* cu structură foarte asemănătoare Nistatinei, **Natamicin** *(Pimafucin)* cu structură polienică monoepoxidată, **Midecamicin** *(Midecacin)*, **Spiramicin** *(Rovamycin, Rodogyl)* și **Josamicin** *(Josacin)* cu structuri dienice, **Roxitromicin** *(Rulid)*, **Troleandomicin** *(Oleandomicin)*, **Virginamicin** *(Stafilomicin, Stafac)* etc.

6.2.5. GRISEOFULVINA

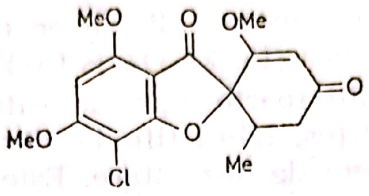
Un domeniu deosebit al chimioterapiei este combaterea fungiilor patogene, microorganisme din regnul vegetal cunoscute ca ciuperci sau levulii, provocatoare de micoze ale pielii sau mucoaselor. Una din cele mai cunoscute este Candida albicans. **Griseofulvina*** *(Gricin, Fulcin)* este un antibiotic activ antimicotic.

A fost descoperită în mediul de cultură al Penicillium griseofulvum, dar apoi s-a constatat că este produsă de P. sclerotigenum, patuleom, urticae, nigricans și de Nigrispora oryzae. Structura Griseofulvinei este biciclică, cu un ciclu cumaronic legat spiranic de un altul ciclohexenic.

Este un antibiotic foarte puțin toxic, provoacă unele reacții secundare doar la doze mari, acționează asupra speciilor de Tricophyton, Microsporum, care atacă derma și țesuturile cornoase. Se administrează oral, iar doza depinde de dimensiunile cristaline ale pulberilor folosite. Este practic insolubil în apă și cu cât dimensiunile cristaline sunt mai mici, resorbția este mai bună și doza mai mică (la dimensiuni 10—12 μ doza este

dublă față de pulberea cu dimensiuni cristaline de 2—6 μ). Din această cauză din tehnologie trebuie să rezulte o pulbere microcristalină.

Deși s-a pus la punct sinteza chimică a produsului, varianta industrială este cea de biosinteză.



Obținerea industrială a Griseofulvinei implică un mare consum de timp. Fermentarea propriu-zisă durează 12—14 zile, de asemenea procesul de extracție. După o fermentare standard, înaintea atingerii stadiului de autoliză (care prin distrugerea miceliului conduce la mari pierderi de antibiotic), se filtrează miceliul și se usucă. Griseofulvina insolubilă în apă se regăsește în interiorul miceliului care atinge activități de 25—50 UI/mg. Printr-o uscare pe tambur fierbinte, apoi pe bandă, tăiere în fâșii subțiri și sfărâmare rezultă granule de 4—20 mm cu un conținut de 40—50 mg/g. Extracția antibioticului din miceliul uscat se execută într-o baterie de coloane, în contracurent, cu CH_2Cl_2 până la epuizarea conținutului de antibiotic. După aceasta, coloana epuizată se golește de miceliul epuizat, se încarcă cu miceliul proaspăt și se reintroduce în circuit. Dacă randamentul pe faza filtrare și uscare este în jur de 80%, randamentul extracției depășește 96%. Extractul se concentrează sub vid și se insolubilizează rapid la 10°C cu un solvent miscibil cu CH_2Cl_2, de exemplu, benzină de extracție, când rezultă un produs cu concentrație 90—98%. Dacă analiza dimensiunilor cristaline indică valori prea mari pulberea se „micronizează" prin amestecare în jet de aer pentru dezagregarea cristalelor mai mari prin frecare.

6.2.6. ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE

Antibioticele polipeptidice formează o clasă omogenă structural, cu acțiuni foarte diferite și care sunt produse de bacili. Acționează prin fixarea în membrana bacteriilor, alterarea ei și migrarea conținutului bacterian în exterior. Au structură ciclică oligopeptidică și sunt metaboliții diverșilor bacili. **Gramicidina** *(Topifram⁺, Polispektran)* este produsă de B. brevis, **Metocidin** *(Argicilin)* este metilolgramicidina, **Polimixina B** *(Primixyn)* produsă de B. polimixa și B. aerosporus. **Bacitracin** *(Negamicin B*⁺⁺, Neosporin⁺)* din B. subtilis, **Amfomicin** *(Dermokalixan)* produs de B. canus, **Pristinamicin** *(Pyostacin)*, **Vancomicin** *(Vancocin)*, **Dactinomicin** *(Cosmegen)*, **Tyrotricin** *(Tyrosur)*, **Colistimetat** *(Colimicin*, Colistin)* sunt alte produse cu aplicații mai restrânse. Un alt set de antibiotice cu toxicitate mare se întrebuințează în oncologie **(Bleomicin, Mitramicin, Actinomicin** etc.).

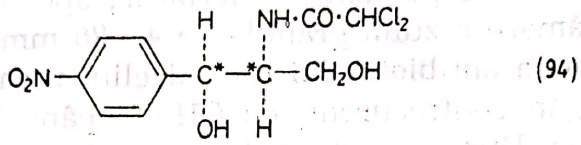
Scanned with OKEN Scanner

6.2.7. CLORAMFENICOL

S-a obținut în 1947 din cultura de Streptomyces venezuelae, o tulpină descoperită prin analiza a 6 000 probe de sol și a metaboliților a 20 000 de tulpini din diverse zone geografice ale globului. Descoperirea prezintă un asemenea interes încât în următorii 2 ani se determină structura și se pune la punct sinteza chimică (Parke Davis Co.).

Este solicitat în cantități foarte mari datorită eficienței sale în infecțiile aparatului digestiv (tifos, febră tifoidă, dezinterie bacilară) specifice bolnavilor din țările în curs de dezvoltare. Este activ în infecții urinare, meningite etc.

În structura cloramfenicolului apar două elemente deosebite, extrem de rar întâlnite la produsele de biosinteză: o grupă nitro aromatică și un rest dicloracetil. Structura dovedită a produsului este *D*(—)treo-*1*(*p*-nitrofenil)-*2*-dicloracetilamino-*1,3*-propan-diol sau, mai corect, (R, R) N(*1*-hidroximetil-*2*-hidroxi-*2*-*p*-nitrofenil-etil)-dicloracetamidă (94).



(94)

Din cei patru enantiomeri, trei sunt biologic inactivi. Structura relativ simplă a făcut ca sinteza chimică să fie de astă dată preferată celei biochimice, astfel că astăzi tot **Cloramfenicolul** existent pe piață se obține industrial pe această cale. Sinteza se conduce astfel ca din tehnologie să rezulte un conținut cât mai mare în forma treo.

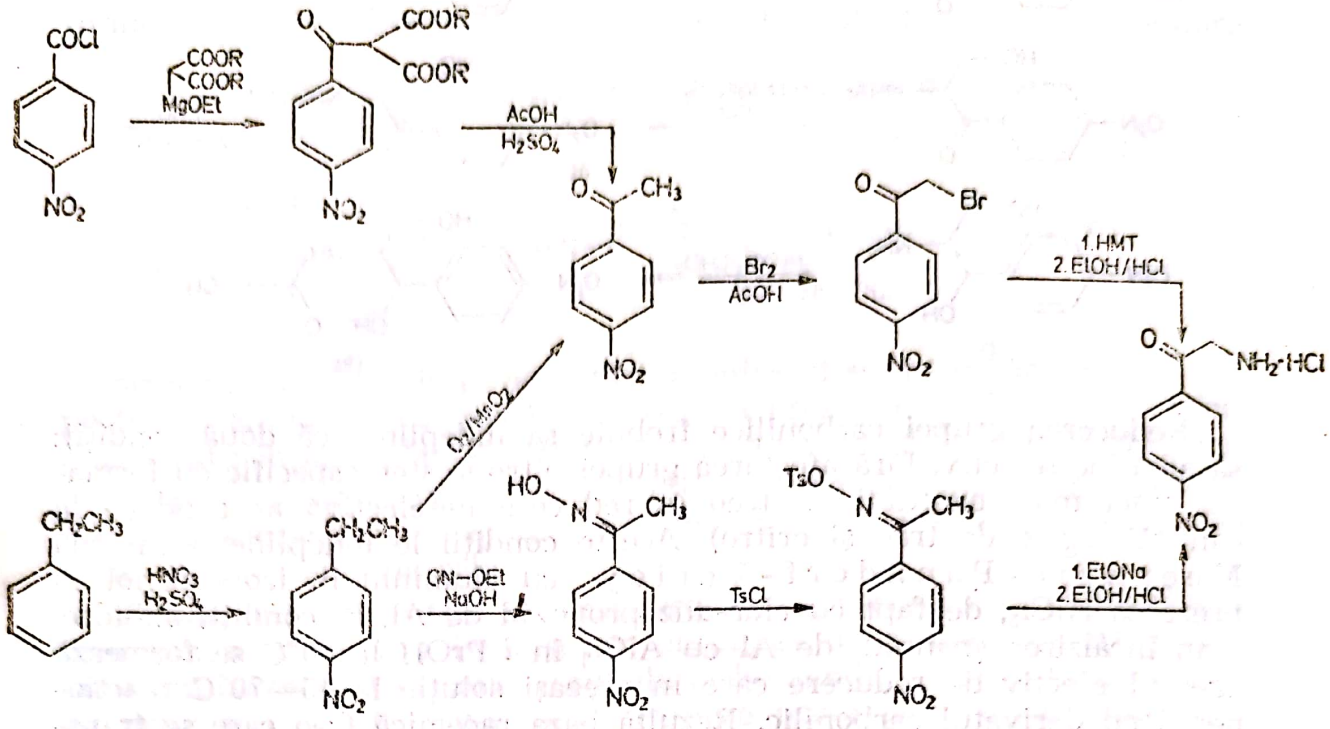
Există destul de multe sinteze ale acestui produs, cele inițiale procedând la nitrarea unui intermediar avansat al sintezei, cele mai noi introducând grupa nitro ab inițio. Din prima categorie scheletul *1*-fenil-*2*-amino-*1,3*-propan-diolului se realizează din reacția benzaldehidei cu *2*-nitro-etanol și apoi reducere, prin nitrarea metilului acetofenonei și reducere, prin acțiunea benzaldehidei asupra metilenului glicocolului protejat cu formarea β-fenil-serinei. Din a doua categorie fac parte metodele ce utilizează nitroderivații aromatici: *p*-nitro-benzaldehidă și ester glicocolic, *p*-nitro-etil-benzenul sau *p*-nitro-acetofenona.

Se pare că varianta cea mai avantajoasă economic folosește drept materie primă *p*-nitro-etil-benzenul și intermediar cheie *p*-nitro-acetofenona și ω-amino-*p*-nitro-acetofenona, varianta adoptată și la noi în țară. Diversele variante tehnologice diferă în partea de sinteză a ω-amino-*p*-nitro-acetofenonei.

În prima sinteză industrială s-a folosit esterul malonic. S-a benzoilat cu clorură de *p*-nitro-benzoil în prezența magneziului și etanolului, iar esterul *p*-nitro-benzoil-malonic s-a hidrolizat cu soluție sulfuric-acetică la acid și acesta a decarboxilat. Randamentul global este de 74% până la faza de *p*-nitro-acetofenonă. Același produs rezultă și la o oxidare

Scanned with OKEN Scanner

selectivă cu aer la 140°C în prezență de MnO_2 sau cu permanganat în prezența unor săruri de magneziu a *p*-nitro-etil-benzenului:



Prin bromurarea acetofenonei în AcOH și aminare prin intermediul complexului cu hexametilen tetramină (HMT) și hidroliză acidă a acestuia, rezultă clorhidratul ω-amino-*p*-nitro-acetofenonei.

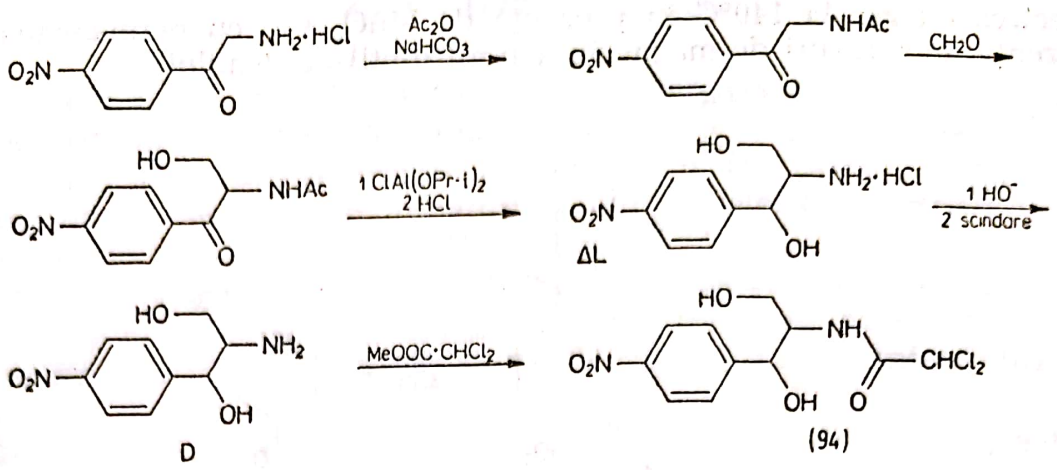
Ocolirea oxidării mai mult sau mai puțin selective a grupei metilenice, a bromurării (brom de import și scump) și lucrului cu organomagnezieni o realizează sinteza directă prin oximare și transpoziție N e b e r. În soluție de etanol, în prezența NaOH, azotitul de alchil izonitrozează metilenul activat cu formarea unei oxime. Tosilatul acesteia sub acțiunea NaOH ciclizează la aziridină, care în etanol și cataliză bazică dă di-etil-cetalul ω-amino-*p*-nitro-acetofenonei. Acesta hidrolizează ușor în mediu acid la clorhidratul aminei (amina liberă este insolubilă) cu randament de peste 90% față de tosilatul oximei. Procedeul a fost îmbunătățit economic prin introducerea la izomerizare a amestecului de *o*/*p* nitro-etil-benzen și alegerea condițiilor în care doar izomerul para izonitrozează (3—5% apă). În mediu anhidru reacționează și izomerul orto, iar în prezența a mari cantități de apă procesul este blocat. Izonitrozarea este o reacție exotermă care se poate ușor ambala exploziv, dar care poate fi rapid oprită, în caz de necesitate, prin „inundarea" masei de reacție cu apă.

Sinteza în continuare decurge prin metilolarea metilenului activ, obținerea bazei racemice prin reducere stereospecifică, scindarea racemicului și dicloracetilarea bazei D.

N-acetilarea amino-acetofenonei se execută la 15°C, în fază apoasă, cu Ac_2O în prezența $NaHCO_3$, care tamponează aciditatea clorhidratului. Reacția durează până la dispariția aminei libere (care cu formaldehidă se rezinifică).

Metilolarea cu CH_2O 30% în soluție 1 : 1 MeOH—CH_2Cl_2 la 30°C, în prezența Na_2CO_3(*p*H=8) decurge cu randamente de circa 85%.

Scanned with OKEN Scanner



Reducerea grupei carbonilice trebuie să îndeplinească două condiții: să aibă loc selectiv, fără afectarea grupei nitro și stereospecific cu formarea unei mari cantități de treo (o reducere neselectivă ar conduce la cantități egale de treo și eritro). Aceste condiții le îndeplinește metoda Meerwein-Panndorf-Verley cu aluminiu în izopropanol în prezența $AlCl_3$, de fapt cu clor-diizopropoxid de Al, în condiții anhidre. Prin încălzirea șpanului de Al cu $AlCl_3$ în *i*-PrOH la 80°C se formează agentul efectiv de reducere care în aceeași soluție la 45—70°C reacționează cu derivatul carbonilic. Rezultă baza racemică treo care se transformă în clorhidrat. Randamentul reducerii este circa 75%.

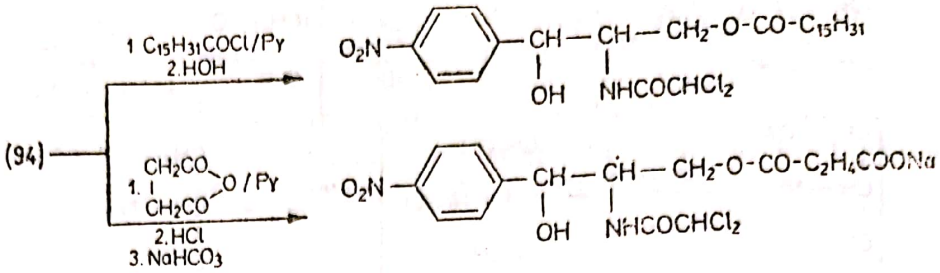
În scindarea racemicului se aplică o foarte eficientă scindare fizică, de precipitare „indusă" a unuia sau altuia dintre enantiomeri. Dintr-o soluție suprasaturată de racemic va cristaliza racemicul. Dacă această soluție va conține mai multă bază *L*, aceasta începe să cristalizeze prima inducând cristalizarea celei mai mari părți de bază *L* din soluție. Dacă în soluția conținând baza *D* se dizolvă la cald racemic și apoi se răcește, va cristaliza aproape numai baza *D*. Astfel, se obține baza *L* care se aruncă și bază *D* brută cu minimum 94% *D* și maximum 1% *L*, care se mai purifică.

Baza *D* în soluție metanolică la reflux cu ester diclor-acetic conduce la Cloramfenicol cu randamente de 88—90%.

La Terapia Cluj, Cloramfenicolul se fabrică, industrial, prin metoda transpoziției Neber printr-o tehnologie continuu ameliorată. În ciuda numărului mare de faze, Cloramfenicolul se obține în condiții economice avantajoase grație efortului continuu de îmbunătățire a tehnologiei de către specialiștii fabricii. Aceștia au ameliorat fazele cele mai dificile: izonitrozarea, transpoziția Neber, metilolarea, iar prin valorificarea bazei *L* și reducerea prețului de cost al ω-amino-*p*-nitro-acetofenonei se poate ajunge la depășirea celor mai bune rezultate obținute până în prezent pe plan mondial.

Cloramfenicolul* *(Cloromicetin)* este un antibiotic dur, care se administrează în doze de șoc, mari (0,25 g). Are un spectru larg acoperind pe cel al penicilinelor și Streptomicinei, distrugând eficient, bacili, coci, riketsii, bedsonii, agenții tifosului, tifoidei, desinteriei, pneumonilor și meningitelor. Este destul de toxic: în doze mari, la administrare îndelungată afectează funcția hematogenă a măduvei. Din acest motiv trebuie evitată utilizarea lui în infecții banale (deși medicii pediatri îl recomandă adesea). Pentru evitarea gustului amar, greu suportat de copii se trans-

formă în *Cloramfenicol palmitat**, care se emulsionează în siropuri. *Cloramfenicolul hemisuccinat** este destinat soluțiilor injectabile. Aceste forme rezultă la O-acilarea cu clorura acidului palmitic în acetonă anhidră



în prezența piridinei drept acceptor de hidracid și precipitare în apă, respectiv cu anhidridă succinică în dioxan și prezența piridinei și transformarea sării în acid liber și sare de sodiu. Randamentele sunt foarte bune.

Se pare că acționează prin inhibiția sintezei proteinelor în ribozomii celulelor, blocând mai degrabă continuarea sintezei lanțului polipeptidic decât inițierea sintezei sale.

Remarcabila eficacitate a cloramfenicolului, posibilitatea obținerii sale prin sinteza chimică a impulsionat obținerea de analogi. Pentru activitatea antibacteriană nu sunt esențiale ciclul fenilic, care se poate înlocui cu tienil și piridinil, grupa nitro, care se poate elimina sau înlocui cu SO_2Me *(Tiamfenicol, Tiofenicol)* sau restul dicloracetil ce se substituie cu azido-acetil *(Azidamfenicol, Thilocanfol)* și dibromacetil. Nici unul din derivații sintetizați nu s-au ridicat la valoarea bactericidă a compusului primar, cele mai bune produse atingând abia 80% din activitatea sa.

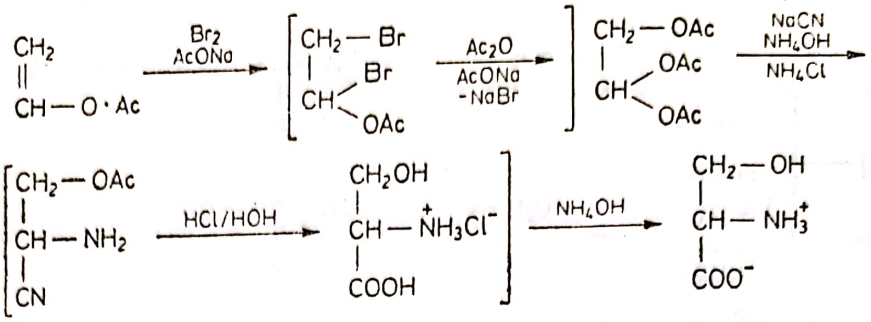
6.2.8. CICLOSERINA

În 1955 s-a izolat în mai multe laboratoare un antibiotic produs de S. lavendulae, S. garyphalus și S. orchidaceus prin reținere în coloane cu anioniți și eluare cu acizi diluați, concentrare și recristalizare din *i*-PrOH sau purificare ca sare de argint. S-a dovedit a fi (*R*)*D*(+) 4-amino-izoxazolidin-3-ona și s-a numit **Cicloserină** (95).

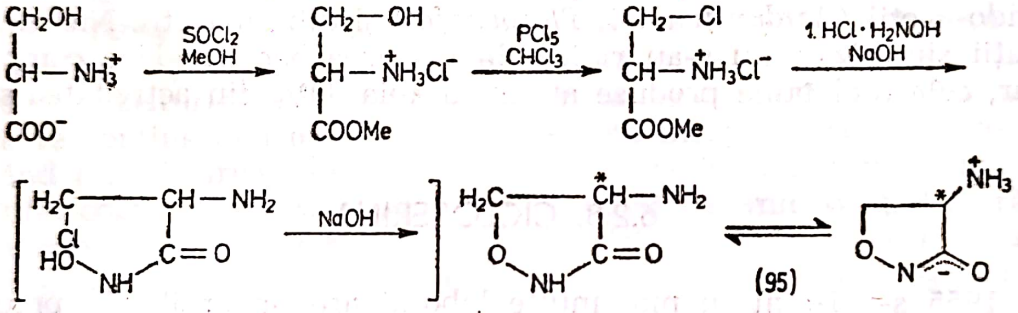
Are un spectru relativ larg, dar activitatea de intensitate redusă, cu excepția acțiunii asupra bacilului Koch, unde s-a dovedit foarte activ, de unde și denumirea de *Tebemicin**. Se administrează oral și se resoarbe bine intestinal. Se degradează chimic destul de repede și prezintă o oarecare toxicitate.

Confirmarea prin sinteză a structurii a dus la obținerea sa pe această cale, prin ciclizarea clorderivatului acidului hidroxamic al serinei. Serina de sinteză este un racemic, ca și Cicloserina obținută din ea. Sinteza serinei are ca materie primă acetatul de vinil, un important monomer. Tratarea acestuia cu brom lichid într-o soluție de Ac_2O și AcONa, la temperaturi sub 10°C, perfectare 3 ore la reflux, conduce la un amestec ce conține triacetoxi-etanul. După recuperarea excesului de Ac_2O și îndepărtarea NaBr se obține produsul pur prin distilare la 120°C/5 torr cu randament de 45%. Prin tratarea acestuia, la 30—40°C, în soluție metanolică cu NaCN în tampon NH_4Cl—NH_4OH rezultă nitrilul, care hidrolizează la serina racemică cu HCl 33% la 20°C. După eliminarea HCN,

MeOH, sărurilor anorganice, la *p*H=7—7,5 precipită serina brută, care se recristalizează cu randament de 75% față de triacetilderivat.

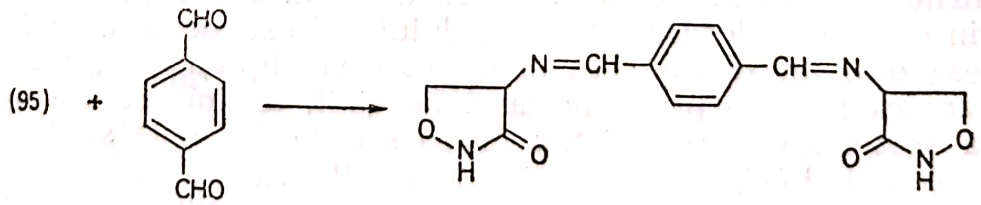


Transformarea serinei în ester are loc la —10°C cu $SOCl_2$ și MeOH, când la concentrare rezultă clorhidratul esterului. Lucrând în continuare în condiții anhidre, în soluție cloroformică la —10°C esterul cu o suspensie de PCl_5 în 48 ore se transformă în clorhidratul esterului β-cloralaninei, care la rece cristalizează. Racemicul Cicloserinei rezultă la neutralizarea clorhidraților de hidroxilamină și ester în soluție apoasă cu NaOH la —5°C, apoi ciclizare la 30°C în prezența NaOH și precipitare din soluția apoasă la *p*H=6,0 cu randament de circa 40%. Cu acid *L*(+) tartric în soluție apoasă la rece rezultă *d*-Cicloserin-*d*-tartrat, cu randament excelent, de unde *D*-Cicloserina se eliberează prin alcalinizare:



Pornind de la serină naturală se obține direct *D*-Cicloserina, dar materia primă (*L*-serina) nu este ușor accesibilă, din care cauză se evită industrial.

Singura modificare structurală posibilă în obținerea unor alte cicloserine biologic active este transformarea grupei aminice în metin-amino-derivat. Astfel **Terizidon** *(Urovalidin)* rezultă la refluxarea unei soluții metanolice de *D*-Cicloserină cu aldehida tereftalică. Noua bază Schiff are aceeași activitate și indicație ca Tebemicina*, dar este mai puțin toxică, mai stabilă și cu durată de acțiune superioară acesteia.



Se pare că cicloserina inhibă sinteza *L*-Ala-*L*-Ala și acest fragment nu mai este disponibil drept precursor în sinteza pereților bacteriilor G^+, conducând la fragilizarea lor. Aceasta explică eficiența Cicloserinei împotriva rezistentului bacil Koch, chiar la concentrații sangvine mici.

Scanned with OKEN Scanner

6.2.9. ALTE ANTIBIOTICE

În categoria antibioticelor minore intră numeroase alte clase structurale, greu de încadrat și cu unici reprezentanți: **Acidul fusidic** *(Fucidin)* și **helvotic** au structură steroidă, **Fosfomicin** *(Fosfocin)* este un epoxifosfonat, **Spectinomicin** *(Trobicin)* este un cromono-benzodioxan, **Fusafungin** *(Locabiotal)* **Teicoplanin** *(Targocid)*, **Mupirocin** *(Eismycin)* nu au structurile complet elucidate. În fiecare an apar noi antibiotice comerciale utilizate în domeniile deficitare: fungicide și citostatice.

6.3. ANTIMICOTICE

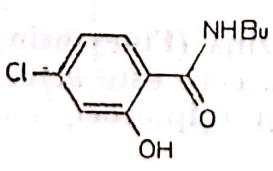
Antifungicele (antimicoticele) se folosesc în tratarea infecțiilor pielii și mucoaselor cu ciuperci patogene. Unele ciuperci sunt deosebit de rezistente la chimioterapie (de exemplu, Candida albicans) și necesită produse de la an la an mai active. Activitatea mare a unor antibiotice antimicotice se asociază cu o toxicitate ridicată și impun aplicare locală externă sub formă de unguente. Unele produse sunt mai ușor tolerate și se pot administra per os.

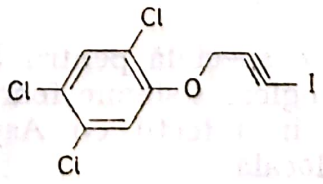
6.3.1. PRODUSE NATURALE

Există o grupă de antibiotice tipic fungicide, care nici nu se folosesc împotriva altor agenți patogeni. În această categorie intră **Griseofulvin*** *(Fulvistatin)*, **Nistatin** *(Stamicin*, Micostatin)*, **Amfotericin B** *(Fungizon)*, **Natamicin** *(Pimafucin)* etc. pentru administrare orală. Se obțin prin biosinteză și nu se pretează la derivare prin semisinteză.

6.3.2. PRODUSE DE SINTEZĂ

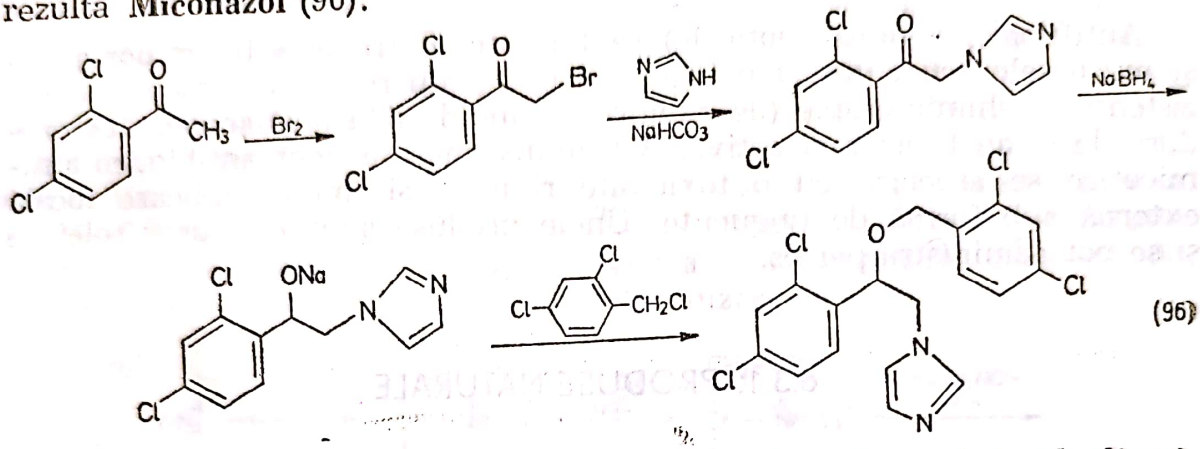
Antimicoticele actuale au acțiune fungicidă sau fungistatică. Derivă din antisepticele simple neselective pe bază de clorfenol, a căror toxicitate este la fel de mare pentru gazdă ca și pentru fungie. Se aplică local sub formă de creme, pomezi sau soluții externe. Se folosesc triclorfenolul *(Pygmal⁺)*, paraclorfenolul esterificat cu glicerină (**Clorfenesin,** *Soorphenesin*) sau condensat cu CH_2O (**Diclorofen,** *Fissan, Oris*), 5-clor-8-hidroxi-chinolina (**Cloxiquin,** *Chlorisept*) și chiar 4-metil-5(3-clorpropil)tiazol (**Cloprotiazol,** *Therops⁺*). O funcționalizare mai avansată le face mai tolerate, dar aplicarea rămâne locală și la **Buclosamid*** *(Jadit⁺)* și **Haloprogin** *(Halotex)*.





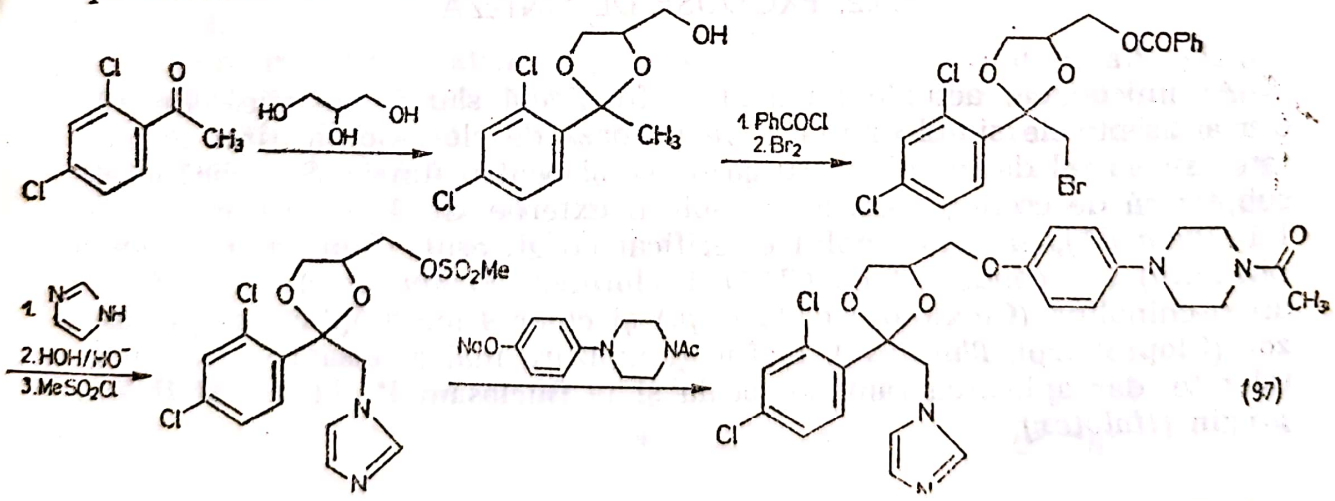
Un real progres se înregistrează la introducerea derivaților imidazolici. Bazicitatea imidazolului și structura apropiată de a multor produse naturale din organism le reduce toxicitatea și mărește selectivitatea. Rezultă o categorie de antimicotice sistemice, cu administrare orală, foarte eficiente, folosite în micozele cele mai diverse ale dermei, mucoaselor digestive și ale căilor genito-urinare (tab. 6.9).

Majoritatea produselor se obțin pe o cale comună ce au drept puncte de plecare imidazolul și dicloracetofenona, obținută printr-o reacție Friedel-Crafts de acilare a *m*-diclorbenzenului în condiții standard. După bromurarea catenei cu brom în solvent organic, noul bromderivat alchilează imidazolul cu randamente cantitative. Cea mai selectivă reducere a grupei carbonilice se face cu borohidrură, iar prin esterificarea alcoxidului de sodiu al noului alcool cu clorura de diclorbenzil rezultă **Miconazol** (96):



(96)

Ciclul dioxolanic din unele produse se realizează cu ajutorul gliceri-nei. Dioxolanul păstrează un caracter puternic atrăgător de electroni, asemănător carbonilului, pentru a permite bromurarea metilului vecin. Se blochează capacitatea alchilantă a grupei metilolice prin esterificare cu Ph-COCl și după alchilarea imidazolului se activează grupa metilolică sub formă de ester sulfonic. Esterii sulfonici sunt foarte buni agenți de alchilare și reacționează ușor cu *p*-(acetil-piperazinil-)fenolatul de sodiu pentru a da **Ketoconazol** (97).

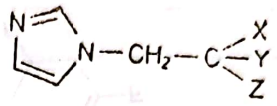


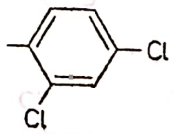
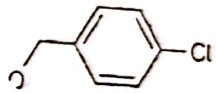
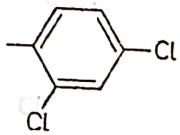
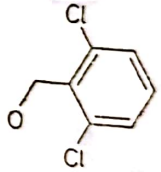
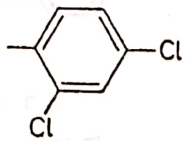
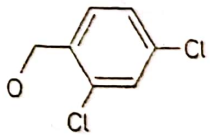
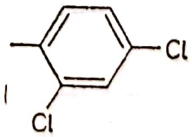
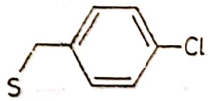
(97)

O mențiune specială pentru 5-fluorcitozina (**Flucytosin,** *Ancotil, Ancobon*), un fungicid sistemic foarte eficient, care este activ în candidoze, cromomicoze, în infecții cu Aspergillus și criptococi, cu administrare orală, i.m. și locală.

Scanned with OKEN Scanner

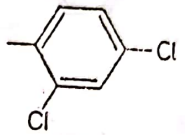
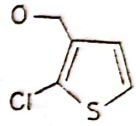
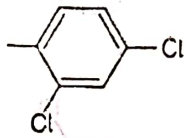
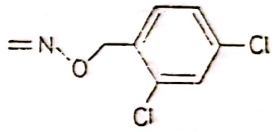
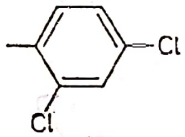
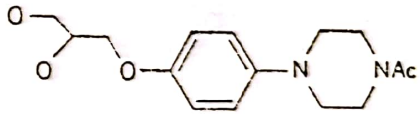
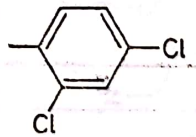
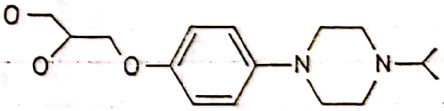
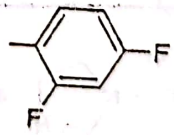
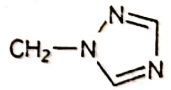
Antimicotice imidazolice



D.C.I.	*Denumire comercială*	X	Y	Z
0	1	2	3	4
Econazol	Spectazol, Pevisone, Gynopevaryl, Pevaryl		H	
Isoconazol	Travogen, Fazol		H	
Miconazol*	Daktarin		H	
Sulconazol	Exelderm		H	

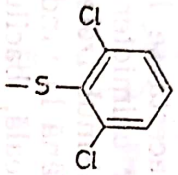
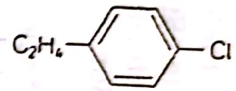
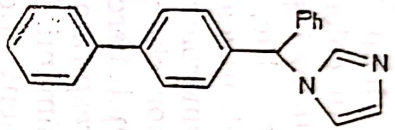
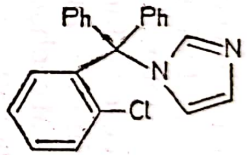
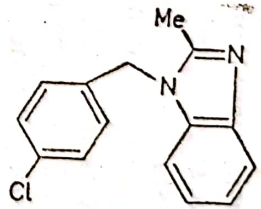
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.9 (continuare)

0	1	2	3	4
Tioconazol	Fungibacid, Trosyd		H	
Oxiconazol	Myfungar, Oceral			
Ketoconazol	Nizoral, Ketoderm			
Terconazol	Terazol	(5-aza) 		
Fluconazol	Diflucan, Fungata	(5-aza) 	OH	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6.9 (continuare)

0	1	2	3	4
Butoconazol	Femstat		H	
Bifonazol	Mycospor, Amycor			
Clotrimazol*	Trimysten, Canesten, Antifungol, Lotrimin			
Clormidazol	Mycojellin+, Polycid+			

Scanned with OKEN Scanner

6.4. TUBERCULOSTATICE

Tuberculoza și lepra sunt două boli grave foarte asemănătoare din punct de vedere chimioterapic, considerate boli sociale, cu arii de răspândire diferențiate: tuberculoza este caracteristică zonelor cu climă temperată și rece, iar lepra zonelor tropicale și subtropicale. Sunt provocate de bacterii acido-rezistente foarte refractare la chimioterapie. Tuberculoza este caracteristică oamenilor, păsărilor și bovinelor, iar lepra doar oamenilor.

Lepra este o boală cu evoluție foarte lentă (incubație ani de zile), gravă, cu sfârșit de cele mai multe ori letal. Tratamentul actual nu este eficient și bolnavii sunt izolați de restul colectivității în leprozerii. Cum această boală nu este caracteristică Europei și Americii de Nord se vor trata succint mijloacele de tratament specific. De amintit că unele tuberculostatice au oarecare eficiență și în tratarea unor forme de lepră.

Până în 1950 tuberculoza făcea numeroase victime în lipsa unui tratament adecvat, mai bine-zis lipsa unor chimioterapice eficiente. Forma umană este produsă de Mycobacterium tuberculosis (Bacilul lui K o c h). Acesta pătrunde în organism pe cale respiratorie și se localizează în zone puternic vascularizate, de exemplu, plămânii. În condiții neprielnice pentru bacil (organism sănătos și tratament eficient) acesta se închistează în noduli, unde se apără de atacul medicamentelor chimioterapice prin sclerozarea și necrozarea țesutului adiacent. Organismul izolează acești bacili printr-un strat de fosfat tricalcic și colagen până la vindecarea leziunii. În condiții prielnice însă, de exemplu, răceală, bacilul elimină aceste structuri de protecție și își reîncepe dezvoltarea. Din această cauză nu se poate discuta despre distrugerea agentului patogen, ci de stoparea activității și multiplicării sale, iar medicamentele antituberculoase sunt tuberculostatice. Astfel se explică recidivele frecvente ale acestei boli.

Înainte de utilizarea Streptomicinei nu s-au realizat succese importante în tratarea tuberculozei cu mijloace chimice. Aceasta deoarece medicamentele difuzează foarte greu prin țesutul sclerozat din jurul bacilului, iar la concentrațiile mici ce ajung în zonele infectate, bacilul se adaptează și capătă rezistență la medicamentul respectiv. În terapia actuală se utilizează concomitent mai multe medicamente, din clase diferite, pentru a împiedica instalarea rezistenței (este puțin probabilă adaptarea simultană la două sau trei produse) chiar dacă unul din produse este foarte eficient. Tratamentele sunt de lungă durată.

Cele mai importante produse utilizate pe plan mondial sunt derivații cu structură piridinică și pirazinică, tioamidele aromatice, acidul p-aminosalicilic, antibioticele etc.

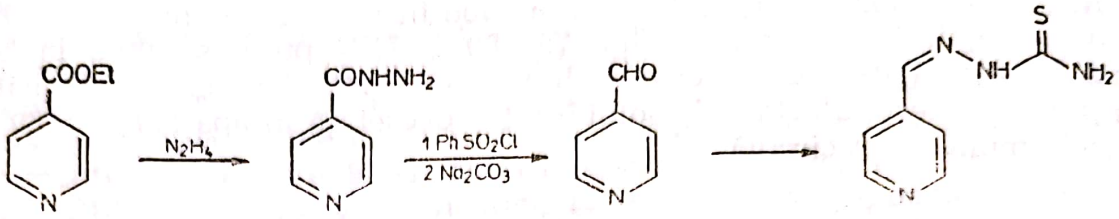
6.4.1. DERIVAȚI PIRIDINICI ȘI PIRAZINICI

Dintre aceștia importanță prezintă hidrazida izonicotinică, pirazinamida și tioamidele izonicotinice.

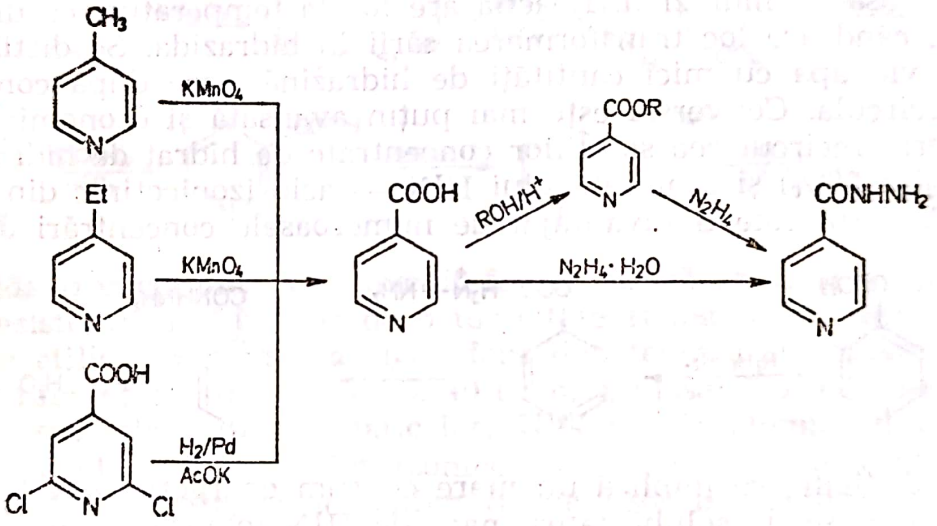
Se cunoaște încă din 1945 faptul că nicotinamida are acțiune tuberculostatică nu prea puternică, acțiune pusă pe seama proprietăților ei de vitamină (Vitamina PP). Un studiu sistematic al seriei piridinice și tiosemicarbazonice cu proprietăți tuberculostatice dovedite, dar slabe, a

Scanned with OKEN Scanner

impus obținerea aldehidei izonicotinice pentru condensarea cu tiosemicarbazidă. Calea de sinteză necesită obținerea hidrazidei izonicotinice, care a fost testată biologic împreună cu toți ceilalți intermediari. S-a constatat că hidrazida izonicotinică (98, HIN, **Isoniazid***) prezintă in vivo o activitate de 10—20 de ori mai puternică decât Streptomicina și de 700 de ori mai intensă decât acidul *p*-aminosalicilic (PAS), ceea ce a înscris-o în categoria tuberculostaticelor „majore".



Se poate obține hidrazidă izonicotinică din acidul sau esterul izonicotinic cu hidrazină sau hidrat de hidrazină la 130°C respectv 70°C. Acidul izonicotinic rezultă la oxidarea energică a γ-picolinei cocso-chimice sau a γ-etil-piridinei de sinteză (piridină, anhidridă acetică și zinc), ori la sinteza ciclului piridinic din acidul citric ieftin de biosinteză:



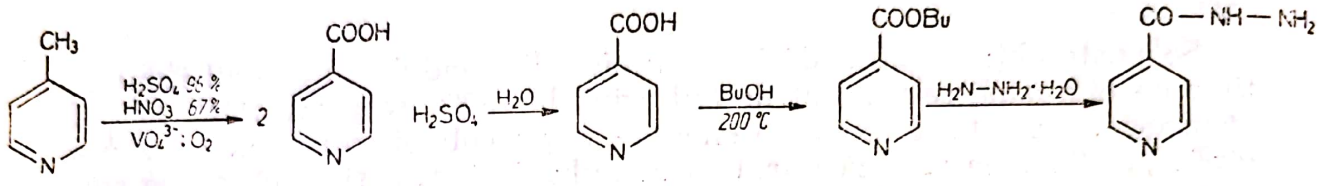
(98)

Cheia în această tehnologie este acidul izonicotinic. Oxidarea γ-alchilpiridinelor cu permanganat este dezavantajoasă economic și impune reciclarea compușilor manganici, iar ciclizarea sulfurică deshidratantă a diamidei citrice este laborioasă. Varianta cea mai economică este de oxidare a γ-picolinei în soluție sulfurică la 160—180°C în sistem continuu, în fază omogenă, cu catalizator de vanadat, cu HNO_3 67% și aer. Prin diluarea masei de reacție se obține sulfatul acidului izonicotinic. În soluția acidă diluată (*p*H=2,5) acesta nu mai este stabil și disociază cu precipitarea acidului izonicotinic. Randamentul operațiilor depășește 80% și puritatea acidului 99,5%. Economicitatea procedeului este asigurată de recircularea soluțiilor mumă acide și recuperarea acidului izonicotinic din apele epuizate. Condițiile grele de lucru (temperatură ridicată de lucru și amestec de reacție puternic corosiv) impune drept material de construcție sticla sau un oțel special înalt aliat și controlul sistematic al integrității reactorului tubular de oxidare, a garniturilor (teflon, materiale grafitate) și cusăturilor sudate. Inevitabil reactorul de oxidare trebuie înlocuit periodic fără a se mai putea recondiționa.

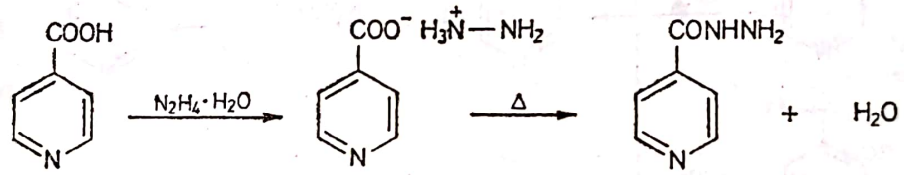
Scanned with OKEN Scanner

Esterul izonicotinic nu se poate obține prin obișnuita esterificare acidă din cauza blocării catalizatorului de azotul bazic piridinic. Se lucrează necatalitic, în condiții în care temperatura de reacție urcă la 200—210°C. Se preferă butanolul cu presiune de vapori mai mică la temperaturile de lucru, decât a altor alcooli uzuali. La această temperatură, reacția are loc în autoclavă la 13—14 at în fază omogenă. La rece acidul izonicotinic nereacționat cristalizează și se separă ușor.

Reacția cu hidratul de hidrazină are loc în soluție butanolică la 70°C când conversiile după 3 ore ating 75—80%. HIN puțin solubilă în butanol se separă ușor de esterul și hidrazina nereacționate. Economicitatea purificării este afectată de solubilitatea deosebită în apă (50% la 60°C) și apele mume se recirculă.



Utilizând un exces de hidrat de hidrazină de 40% se poate folosi o soluție apoasă de hidrazină. Reacția are loc la temperaturi ce urcă până la 130°C, când are loc transformarea sării în hidrazidă. Se distilă continuu sub vid apa cu mici cantități de hidrazină, care după concentrare se vor recircula. Conversia este mai puțin avansată și economicitatea se asigură prin recircularea soluțiilor concentrate de hidrat de hidrazină (de la 2—5% la 50%) și a amestecului HIN — acid izonicotinic din soluțiile mumă. Procesul este dezavantajat de numeroasele concentrări de soluții



mumă și distilate, ce implică un mare consum energetic. Aceste recuperări sunt impuse de solubilitatea mare de HIN în fază apoasă de lucru.

Eficiența HIN a făcut să se testeze și să se folosească numeroși derivați analogi. Hidrazida nicotinică este inactivă, iar cea picolinică puțin activă. Substituirea grupei hidrazinice cu diverse resturi a condus la numeroși compuși (**Iproniazid,** *Glucoteben, Galaton, Streptoniazid*), care în vivo regenerează hidrazida, dar care au ieșit din uz.

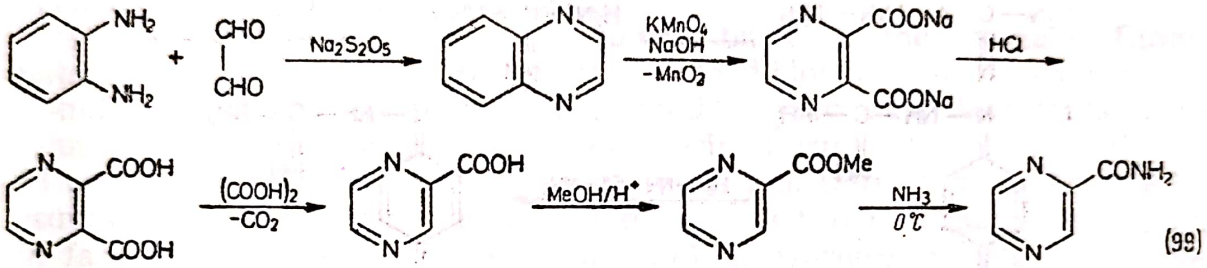
HIN se comercializează sub formă de drajeuri sau soluție injectabilă de 2,5% și 5% (**Izoniazid***). Este tuberculostatic în doze mici și bactericid în doze mari acționând, mai ales, în faza de creștere a bacteriei. Acționează și asupra speciilor streptomicino-rezistente, este destul de bine tolerat de organism și singura contraindicație o constituie tulburările nervoase.

Alte amide ale acizilor carboxilici din aceeași familie au dovedit activitate tuberculostatică, dar mai slabă decât a HIN. **Pirazinamida*** (99) este doar un tuberculostatic de releu și se asociază cu HIN și/sau Etionamidă, în orice formă a bolii tuberculoase. Administrat singur conduce rapid la instalarea rezistenței bacilului, de aceea, ca și la alte tuberculostatice minore, se asociază cu cele majore (HIN, PAS și Streptomicină).

Scanned with OKEN Scanner

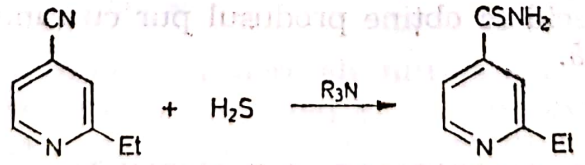
Se obţine prin degradarea oxidativă a scheletului chinoxalinei cocsochimice sau de sinteză cu acid azotic la cald, α-decarboxilare termică şi transformarea în amidă pe calea esterului.

Chinoxalina de sinteză se obţine cu randamente de 80—85% din ciclizarea *o*-fenilen-diaminei la 80°C cu o soluţie de glioxal sub forma combinaţiei sale bisulfitice. Uleiul de chinoxalină se oxidează blând cu permanganat în mediu bazic la 20°C şi perfectare la 80°C scurtă vreme. Din masa de reacţie se filtrează MnO_2, se trece acidul în forma liberă, se reţin anorganicele cu un cationit puternic şi soluţia demineralizată se concentrează sub vid. La rece cristalizează acidul dicarboxilic. Prin recircularea soluţiei mume de la filtrarea acidului, care este foarte solubil, randamentul tinde spre 95%. Decarboxilarea se poate face în topitură la 200—210°C sau, mai bine, în xilen la reflux 3—4 ore până la oprirea degajării CO_2 şi dispariţia acidului dicarboxilic. Esterul se obţine pe calea standard în soluţie metanolică cu acid sulfuric, iar prin barbotarea NH_3 la 0°C în soluţia metanolică rezultă direct pirazinamida, toate etapele decurgând cu randamente peste 80%.



(99)

Tioamida izonicotinică s-a dovedit foarte activă chiar şi asupra germenilor rezistenţi la HIN, dar de o toxicitate remarcabilă. Introducerea unei grupe etilice în poziţia α îi conferă o potenţare simţitoare a proprietăţilor tuberculostatice (de circa 40 de ori), plasând-o între cele două etaloane clasice ale tuberculostaticelor, HIN şi Streptomicina, ca eficienţă. Amida acidului 2-etil-4-tion-izonicotinic este cunoscută ca **Etionamid** (100, *Nizotin*, Trecator*) şi se obţine foarte uşor din acţiunea acidului sulfhidric în soluţie metanolică asupra nitrilului α-etil-izonicotinic în prezenţa aminelor terţiare alifatice. Problemele tehnologice nu sunt legate de manipularea soluţiilor de H_2S, ci de obţinerea nitrilului fie prin sinteza ciclului fie prin topirea cu cianură a unui derivat conţinând în poziţie γ o grupă sulfonică ori halogen:



(100)

Deşi activă se foloseşte doar drept tuberculostatic „de releu" în tratamentele combinate ale formelor rezistente la tuberculostatice uzuale. Utilizat singur duce repede la adaptarea bacililor şi instalarea rezistenţei.

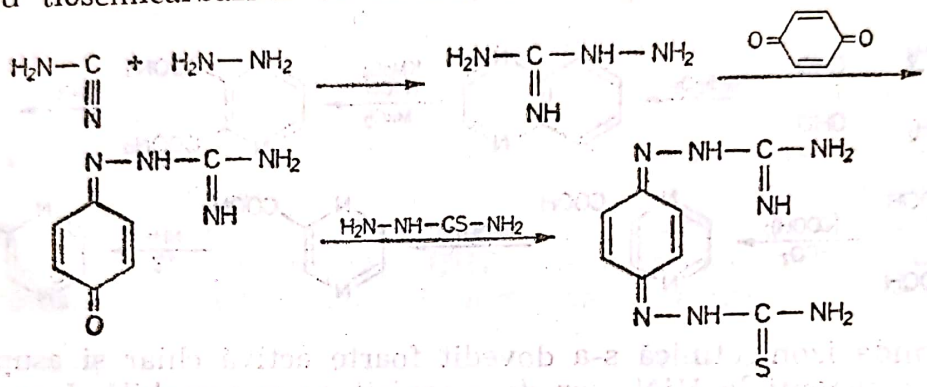
Înlocuind grupa Et cu Pr rezultă un produs cu spectru identic, dar mai puţin folosit deoarece nu aduce avantaje importante: **Protionamid** *(Ektebin, Peteha).*

Compuşii cu o grupă tiocarbonilică, asemănătoare în oarecare măsură cu Etionamida, sunt tiosemicarbazonele şi tiocarbanilidele. Tiosemicarba-

zonele s-au obținut pornind de la ideea unor tioamide active asupra bacilului Koch prin legarea cuprului — oligoelement important al dezvoltării. Cunoscându-se capacitatea de complexare a ditizonei (Ph—N=N—CS—NH—NH—Ph) s-au sintetizat numeroase structuri de tiosemicarbazone. Din această serie se folosește azi doar **Tioacetazon** *(Amithiozon)*, tiosemicarbazona 4-formil-acetanilidei, care se asociază cu HIN într-o compoziție deosebit de apreciată.

Fără a fi un tuberculostatic expres se mai folosește **Ambazon** *(Faringosept*, Iversal)*, o tiosemicarbazonă a benzochinon-guanil-hidrazonei. Este un bacteriostatic activ asupra unor streptococi și pneumococi și se folosește pentru profilaxia infecțiilor bucale și faringiene, deci doar un auxiliar în tratarea tuberculozelor, fără importanță directă, dar mult folosit la ora actuală în pediatrie.

Prin acțiunea hidrazinei asupra cianamidei în fază apoasă rezultă aminoguanidină, care în același mediu reacționează cu *p*-benzochinona pentru a forma N-guanil-chinonimina. A doua grupă carbonilică va reacționa cu tiosemicarbazida cu formarea structurii semicarbazonice:



În fază apoasă, sulfatul de hidrazină reacționează cu cianamida de calciu la 20—25°C în 12—15 ore cu formarea amino-guanidinei. Cum aceasta nu este stabilă, se transformă în azotat, formă sub care se poate purifica, concentra și separa cu randament de 45% față de $CaCN_2$. În soluție etanolică azotatul de aminoguanidină reacționează la 80°C cu *p*-benzochinonă în mai puțin de o oră. Prin răcire rapidă la 0°C are loc oprirea reacției la faza de benzochinon-guanil-hidrazonă. Inevitabil se formează și benzochinon-bis-guanil-hidrazonă care se separă prin filtrarea la cald a soluției apoase înainte de condensarea cu tiosemicarbazida. Aceasta are loc la 47°C într-o oră, iar prin neutralizarea soluției acide de azotat are loc precipitarea semicarbazonei. După purificare prin reprecipitare din mediu acid se obține produsul pur cu randament de 35% față de guanil-hidrazonă.

6.4.2. ANTIBIOTICE ȘI ETAMBUTOL

Ca antibiotice se folosesc **Streptomicină, Cicloserin, Rifampicin, Capreomicin** și **Viomicin.** Dintre acestea Streptomicina și Rifampicina sunt tuberculostatice majore, Cicloserina, Terizidon și Capreomicin au activitate mai scăzută, iar Viomicin atât de scăzută încât s-a scos din terapia curentă. Structural fac parte din clase net diferențiate: aminoglucozide, macrolide cu bazicitate sporită, aminoacizi și polipeptide. O trecere su-

Scanned with OKEN Scanner

mară în revistă a activității și suportabilității tuberculostaticelor sugerează o asociere cu bazicitatea lor, de la HIN foarte bazic la acidul amino-salicilic.

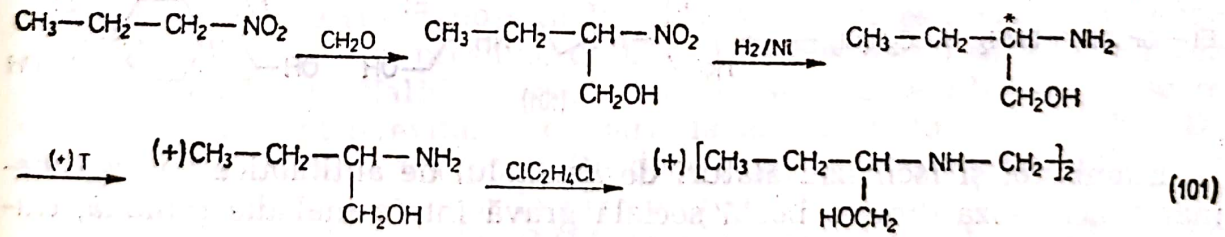
Isoniazid Rifampicin	>	Etambutol Streptomicin	>	Cicloserin Pirazinamid Capreomicin	>	Viomicin Tiacetazon PAS

Cicloserina (95, *Tebemicin*, Seromycin*) și produsul său de condensare cu aldehida tereftalică (**Terizidon**) se folosesc azi în exclusivitate ca tuberculostatice minore, asociate în tratament, celor majore. Rifampicina și Streptomicina sunt tuberculostatice majore și toate aceste produse au fost trecute deja în revistă.

Un antibiotic produs de Str. capreolus (**Capreomicin,** *Caprocin, Capastat)* s-a dovedit mai activ și tolerat decât cel produs de Str. puniceus (**Viomicin**) în ciuda structurii foarte asemănătoare. Ambele sunt hexapeptide ce conțin un α-amino-acid-neesențial, *L*-amino-alanină, ca atare sau modificat. În ciclul pentapeptidic acesta apare de patru, respectiv de trei ori, conferind primului antibiotic o bazicitate sporită. Ca și Streptomicina se folosesc sub formă de sulfat.

În aceeași grupă de compuși puternic bazici se încadrează și **Etambutol*** (101, *Dexambutol, Myambutol).* Este diclorhidratul de (S)N,N′-di-(*1*-hidroximetil-propil)etilen-diamină, produs activ doar împotriva bacilului Koch și altor câteva micobacterii. Forma dextrogiră este de 16 ori mai activă decât cea levogiră și mult mai puțin toxică. Acționează asupra bacteriilor, chiar și a celor rezistente la tuberculostaticele majore, în faza de multiplicare. Se administrează în asociere cu alte tuberculostatice, este de 4 ori mai activ decât Streptomicina. Toxicitatea se manifestă oftalmic (nevrită optică) și justifică supravegherea oftalmologică.

Sinteza sa industrială pune problema obținerii nitro-propanului și a separării izomerilor optici ai *2*-amino-butanolului. Schema de sinteză pentru metoda cea mai avantajoasă economic constă în formilarea nitropropanului, reducerea catalitică a grupei nitro, scindarea racemicului *2*-amino-butanolului și alchilarea dextroizomerului cu *1,2*-dicloretan:

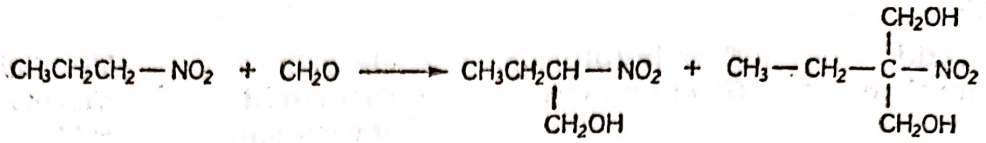


(101)

Excelentele calități de ardere ale nitropropanului îi conferă destinație specială, tehnologie de mare tonaj și puritate avansată. Se obține la nitrarea radicalică în fază gazoasă la temperatură peste 300°C a propanului în instalații în flux continuu. Costul instalației exclude posibilitatea producerii economice a unor mici cantități necesare sintezei aminobutanolului.

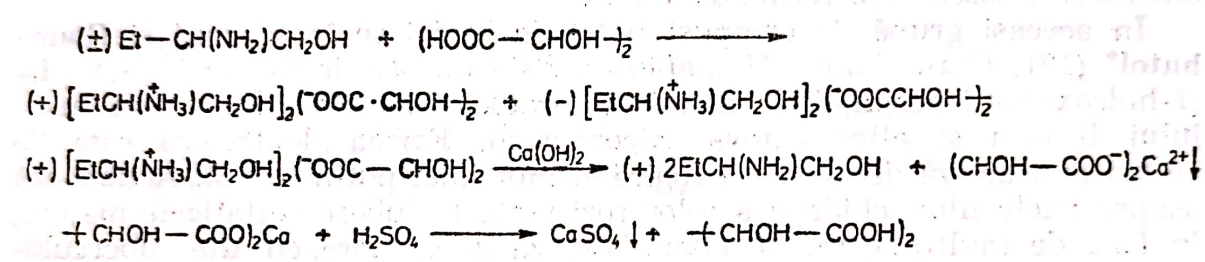
La tratarea emulsiei nitro-propanului în exces cu soluție de formaldehidă 40% și cantități mici de NaOH 5%, la 15—20°C, sub răcire, are loc grefarea grupelor metilolice. Chiar în cazul unui exces de nitropropan și menținerii riguroase a temperaturii, aproximativ 25% din reactant trece în dimetilol-derivat. Conversia nu depășește 50% și randamentul

75%. După blocarea reacției prin acidulare, nitropropanul se recuperează prin distilarea azeotropului său cu apa.

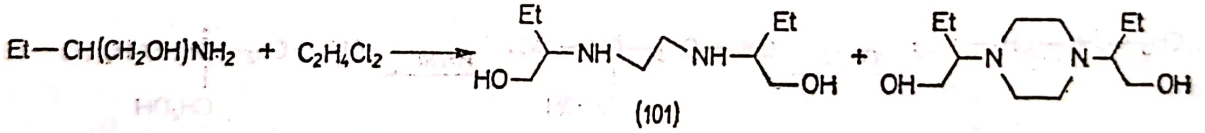


Amestecul brut se reduce catalitic cu Ni-Raney la 60—65°C cu cantitatea stoechiometrică de hidrogen (un exces ar elimina hidroxilul alcoolic). Prin distilare se separă un 2-amino-butanol racemic 98% cu randament de 75%. Derivatul dimetilolic rămâne în blaz la distilarea sub vid.

Scindarea se face prin tratarea racemicului în fază apoasă cu acid (+)tartric și inducerea cristalizării la rece a (+)tartratului de (+)amino-butanol prin însămânțare cu sare pură, când rezultă o scindare în proporție de 85%, urmată de purificări și recuperări. Din păcate, (—)amino-butanolul nu se poate încă racemiza și recircula și prejudiciază economicitatea procesului. Acidul tartric se recirculă după tratarea sării cu $Ca(OH)_2$ și a tartratului de calciu cu acid sulfuric.



Prin refluxarea unui amestec echimolecular de 1,2-di-cloretan și (+)2-aminobutanol, recuperarea ambilor reactanți nereacționați prin distilarea azeotropului $MeOH \cdot C_2H_4Cl_2$ respectiv distilare sub vid a 2-amino-butanolului rezultă Etambutol — bază cu o conversie de 70%. Inevitabil se formează și derivatul piperazinic, care se poate separa prin recristalizarea clorhidratului rezultat în soluție etanolică la 0°C cu HCl gazos.



(101)

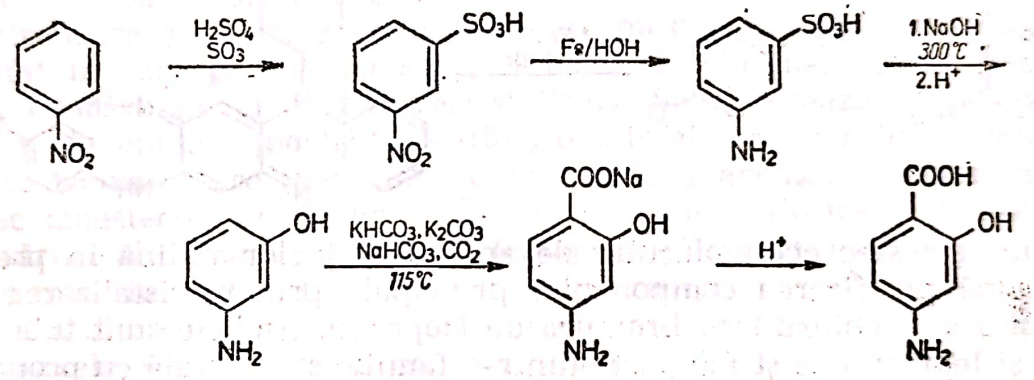
Etambutol și Isoniazid alături de arsenalul de antibiotice au transformat tuberculoza dintr-o boală socială gravă într-o maladie comună, tratabilă ca oricare alta.

6.4.3. ACIDUL *p*-AMINO-SALICILIC

Acidul **p-amino-salicilic** *(PAS, Mesalamin)* este un tuberculostatic uzual. S-a descoperit în urma încercării de a antagoniza acidul benzoic și salicilic, care, in vitro, activează metabolismul bacilului K o c h, metabolism estimat pe baza consumului de oxigen și degajării de dioxid de carbon. Deși PAS nu s-a dovedit antagonist, efectul său bacteriostatic a fost evident și aplicarea în vivo a dat rezultate bune.

Scanned with OKEN Scanner

Se obţine industrial prin carboxilare Kolbe-Schmitt a meta-amino-fenolului în soluţie apoasă de carbonaţi. La 90—115°C cu $NaHCO_3$ reacţia durează circa 6 ore. Se lucrează în autoclavă sub presiune de CO_2 (5—10 at) pentru mărirea concentraţiei de reactant instabil şi volatil ($NaHCO_3$ şi CO_2). Masa de reacţie mai conţine *m*-amino-fenol nereacţionat, rămas inevitabil în echilibru cu produsele de reacţie chiar la concentraţie mare de CO_2, şi produse de oxidare ale *m*-amino-fenolului (care dau culoarea neagră a *m*-amino-fenolului tehnic distilat sub vid faţă de cea slab gălbuie a produsului pur). Tratarea cu cărbune a soluţiei alcaline eliberează masa de reacţie de produsele de oxidare şi răşinile rezultate din acestea, iar din soluţia decolorată obţinută la filtrarea cărbunelui precipită la *p*H=6,5 *m*-amino-fenolul nereacţionat, insolubil, acid mult mai slab decât PAS. După filtrarea acestuia se acidulează în continuare cu soluţie HCl până la *p*H=3,5, când din faza apoasă precipită acidul PAS şi se filtrează. Purificarea produsului destinat uzului farmaceutic se face prin dizolvarea în soluţie de $NaHCO_3$, eliberarea de insolubilele organice, reprecipitarea cu acizi şi o nouă filtrare, când impurităţile anorganice solubile rămân în faza apoasă. *m*-Amino-fenolul se fabrică industrial pe calea acidului metanilic şi se foloseşte ca şi PAS în producerea de coloranţi azoici:



Este avantajos să se folosească doar $NaHCO_3$ la 105°C sub presiune de 4 at de CO_2. Aceasta permite ca la răcirea rapidă sub presiune de CO_2 a masei de reacţie (*p*-amino-salicilatul de sodiu nu este stabil la temperaturi de 100°C şi fără presiune de CO_2 decarboxilează) să se cristalizeze *m*-amino-fenolul şi $NaHCO_3$ nereacţionaţi. Aceştia se filtrează şi se recirculă rapid, pentru evitarea oxidării la aer a *m*-amino-fenolului. Din soluţia de *p*H=5,5—6 vor precipita doar răşinile rezultate la carboxilare şi cele din materia primă, iar la *p*H=3 produsul brut.

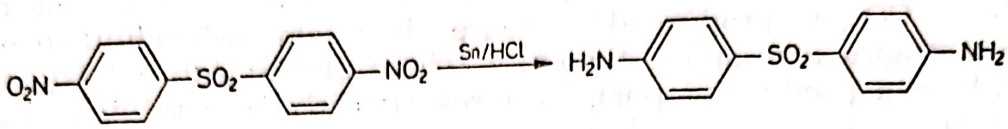
Sub forma sării de sodiu PAS* se administrează în tuberculoza evolutivă asociat cu alte tuberculostatice pentru a preîntâmpina instalarea rezistenţei. Are un spectru bacteriostatic foarte îngust: este activ doar împotriva bacilului Koch. Solubilitatea îl face uşor tolerat de organism.

6.4.4. LEPROSTATICE

În tratarea formei tuberculoide a leprei dintre puţinele medicamente eficace active şi în tuberculoză s-au dovedit diarilsulfonele, dintre care, cel mai eficace produs este **Dapsona** (102) — 4,4'-diamino-difenil-sulfona. Se prepară prin aceeaşi metodă ca şi clorura acidului *p*-nitrobenzen-sul-

Scanned with OKEN Scanner

fonic prin oxidarea cu clor, perhidrol sau bicromat a monosulfurii rezultate la tiolarea cu disulfură de sodiu a *p*-nitro-clorbenzenului. La extragerea cu benzină a masei oxidate în faza apoasă rămâne sulfona utilă, care urmează a se reduce. Astfel se valorifică un produs secundar al industriei de sulfamide:

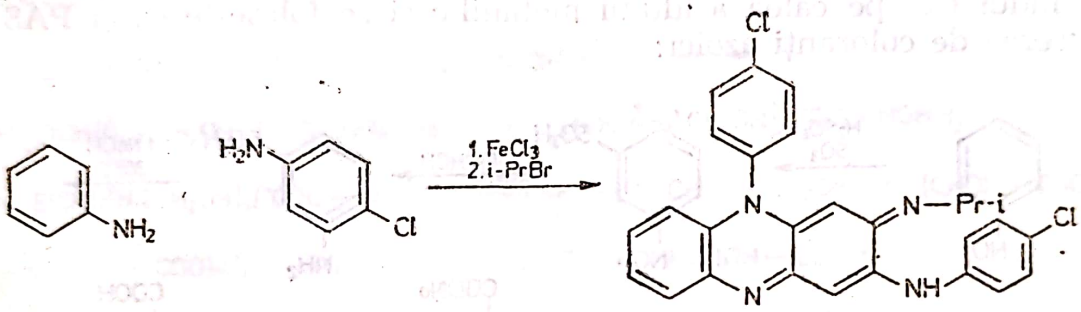


(102)

Reducerea se poate face prin oricare din metodele uzuale de reducere a nitroderivaților, deoarece grupa sulfonică este rezistentă la aceste tratamente.

Dapsona induce o anemie accentuată și acestea se corectează printr-un aport de săruri feroase, cel mai adesea protoxalat de fier *(Disulone)*.

În aceeași afecțiune se mai recomandă Rifampicina, tuberculostatic major, și un colorant fenazinic **Clofazimin** *(Lamprene)*. Acesta se obține prin metodele caracteristice coloranților bazici: se oxidează blând cu



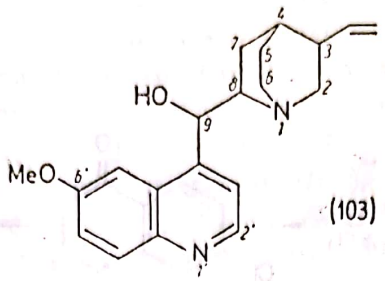
$FeCl_3$ un amestec echimolecular de anilină și *p*-clor-anilină în prezența HCl. După purificarea componentei principale prin recristalizarea clorhidratului se alchilează cu bromura de izopropil. Ambele sunt tuberculostatice și leprostatice și fac parte dintr-o familie structurală cu proprietăți recunoscute de antiseptic.

6.5. ANTIMALARICE

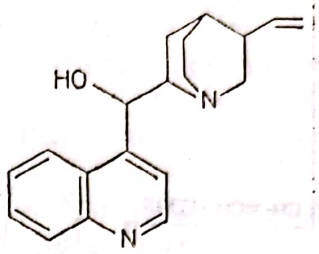
Malaria este o boală endemică pentru regiunile cu climă blândă și umedă. Este produsă de protozoare (Plasmodium malariae, P. falciparum, P. vivax) care parazitează omul și femela țânțarului anofel (vectorul malariei). Are un ciclu de viață caracterizat prin mai multe forme asexuate și sexuate, fiecare dezvoltându-se în celulele gazdă: sporozoiții în celulele ficatului și macrofage, merozoiții în hematii, gametocițiii în sânge și stomacul țânțarului și din nou sporozoiții în glandele salivare ale țânțarului. Accesele de febră malarică apar la trecerea merozoiților din hematiile sacrificate în sânge, împreună cu conținutul celular și proteinele străine.

Împotriva malariei se luptă prin distrugerea țânțarilor cu insecticide, prin asanarea bălților, prin folosirea insectifugelor și prin chimioterapie. Se acționează asupra sporozoiților-merozoiților cu chinină, mepacrin, asupra gametocițiilor cu primaguin, până când bolnavul părăsește zona primejdioasă.

În scoarța arborilor din specia Cinchona din zona andină cultivați apoi în zona indoneziană, se găsesc mai mult de 25 de alcaloizi, din care principalii au o acțiune antimalarică clar exprimată: (—)**Chinina** (103) și enantiomerul său (+)chinidina. Au structura chinolin-chinuclidinică a rubanului (*6'*-metoxi-*3*-vinil-*9*-hidroxi-ruban). Sunt însoțiți de derivații



(103)



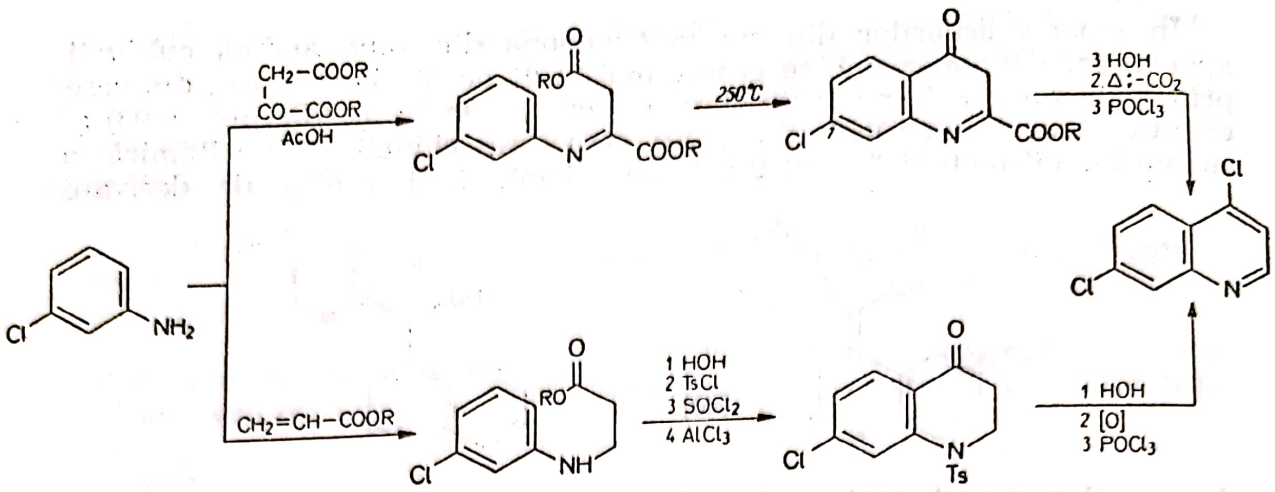
demetoxilați (+)cinconina și (—)cinconidină. În chinină și cinconidină grupele hidroximetil și vinil sunt în poziții *trans* față de ciclul piperidinic.

Extracția alcaloizilor urmează calea obișnuită: materialul vegetal (coaja de china cu 2—10% alcaloizi) mărunțit se tratează cu lapte de var sau carbonat pentru eliberarea alcaloizilor din săruri, cu solvent organic (terebentină, terpinol, benzen) pentru extracție, extractul organic se tratează cu soluția apoasă sulfurică și solventul se recirculă. Din soluția apoasă la neutralizare și răcire cristalizează un amestec de alcaloizi sub formă de sulfat în care predomină sulfatul bazic de chinină. Se purifică prin tratare cu cărbune la cald și recristalizări. Se eliberează de principalul însoțitor cinconidina (poate fi 2—15% din total) prin insolubilizarea chininei la transformare în sulfat neutru în faza apoasă. Unele preparate folosesc amestecul de alcaloizi *(Quinimax),* dar majoritatea folosesc diverse săruri ale chininei *(Quinin, Hexaquin, Chininum).* Nu se utilizează doar în malarie ci și în gripă, pneumonie, crampe musculare.

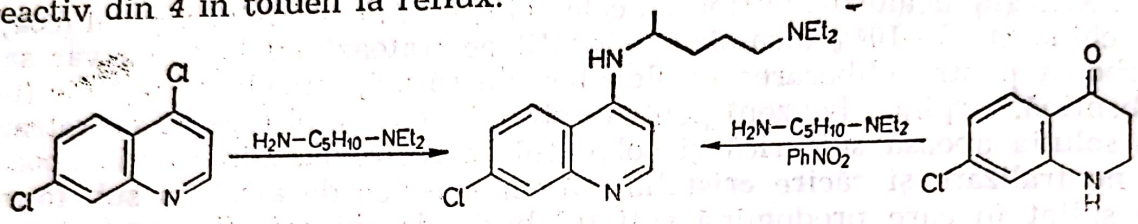
Necesarul mare de antimalarice face insuficiente cantitățile extrase din resursele vegetale, care nu pot depăși 1 000 t/an. Structura simplă *4-* și *8*-amino-chinolinică se realizează ușor prin sinteză și stă la baza principalelor antimalarice de astăzi. Se evită grefarea ciclului chinuclidinic mai greu de sintetizat în forma activă, care nu s-a dovedit esențial. Se preferă catena liniară cu același număr de atomi de carbon. Pentru țările cu climă temperată, malaria este o boală necaracteristică și antimalaricele de sinteză se folosesc împotriva altor paraziți și a inflamațiilor reumatoide.

Cloroquin (104, *Resoquin, Nivaquin*) este *4*(5-dietilamino-pentil-2)amino-7-clor-chinolină, un antimalaric prin excelență. Sinteza sa este caracteristică *4*-amino-chinolinelor, unde *4*-clorderivatul condensează cu structura diamino-butanică. Structura chinolinică rezultă la condensarea unei amine aromatice cu un derivat carbonilic β-reactiv (acroleină, ester acrilic, oxalil, acetic etc.). *m*-Cloranilina condensează cu ester oxalil-acetic sau acrilic și intermediarul ciclizează termic sau prin Friedel-Crafts. În prima variantă ciclizarea la 250—260°C în ulei sau difil conduce la un amestec de izomeri (5- și 7-clor), din care se precipită izomerul 7. După hidroliză și decarboxilare la 240°C se transformă în clorderivat cu $POCl_3$. Ciclizarea esterului aminopropionic din varianta secundă necesită protejarea grupei aminice de atacul electrofil al clorurii acide și dirijarea acestuia spre reacția Friedel-Crafts. Piridona obținută poate condensa direct cu componenta aminică și aromatiza prin oxidare cu un

Scanned with OKEN Scanner

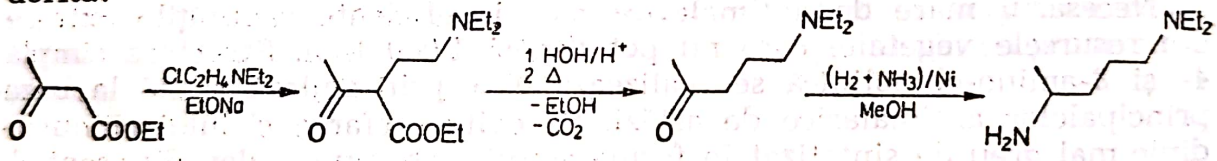


oxidant blând ca nitrobenzenul. Se preferă condensarea cu clorul mai reactiv din *4* în toluen la reflux.



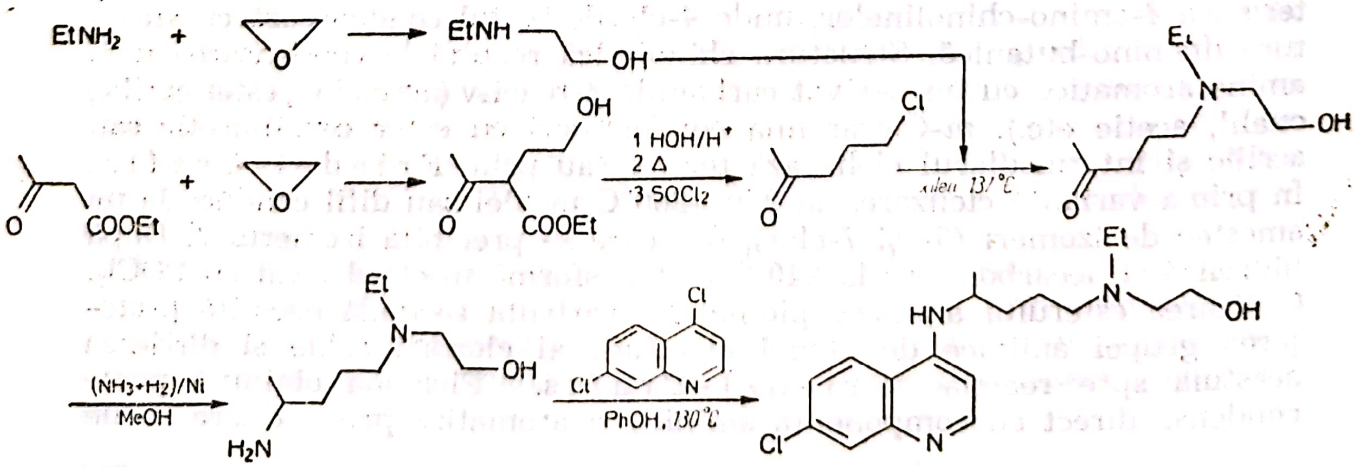
(104)

Catena se obține prin reducerea cetonei corespunzătoare în prezența amoniacului în condiții catalitice, ca la sinteza Amfetaminei. Se tratează esterul acetil-acetic cu clorura de dietilamino-etil în cataliză puternic bazică și după hidroliza grupei esterice are loc decarboxilarea la cetona dorită:



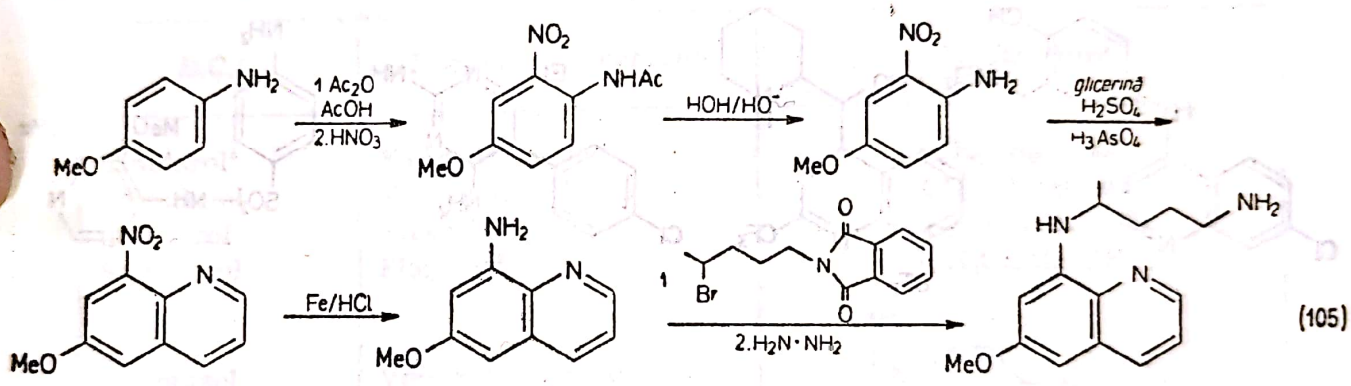
Se pot folosi etilen-clorhidrina sau etilen-oxidul în locul clorurii de dietil-amino-etil cu aminare ulterioară.

Pentru **Hidroxicloroquin*** *(Plaquenil, Quensyl)* avem nevoie de o catenă ω-hidroxilată. Se obține pe aceeași cale, dar apelând la varianta de aminare finală cu etil-monoetanolamina rezultată din $EtNH_2$ în exces și etilen-oxid.



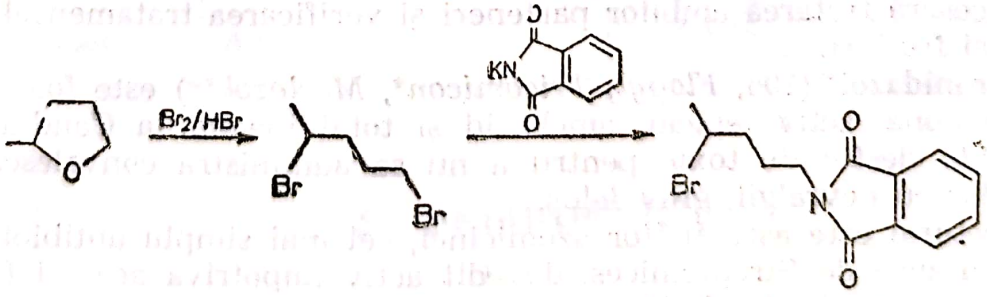
Posibilitatea reacţiilor secundare la OH sau NH cu cele două grupe reactive Cl şi carbonil face necesară purificarea prin distilare în vid avansat a cetonei aminate, cu randamente diminuate de inevitabilele descompuneri termice chiar şi la 90°C/0,3 torr. Etapa de reducere amonolitică trebuie condusă în condiţii cât mai blânde (20—35°C) pentru evitarea pierderii hidroxilului terminal şi reacţiilor carbonilului în cataliza bazică a aminei. Şi în această etapă este necesară purificarea prin distilare sub vid avansat, care se poate realiza doar în instalaţii de sticlă de laborator.

Structura *8*-aminochinolinică se realizează prin aceeaşi metodă. Se poate utiliza acroleina. Cum aceasta din urmă se obţine uşor in situ la deshidratarea oxidantă cu H_2SO_4/H_3AsO_4 a glicerinei se preferă varianta de skraupificare a nitroanisidinei corespunzătoare. *p*-Anisidina se acetilează protectiv cu Ac_2O în AcOH glacial la temperatura camerei şi se nitrează în acelaşi mediu prin adăugare în masa de reacţie a HNO_3 67% la 40°C. La rece cristalizează acetil-derivatul, care se hidrolizează alcalin în faza apoasă foarte uşor. Cu glicerina farmaceutică, H_2SO_4 concentrat, H_3AsO_3 sau As_2O_5 la 100—115°C are loc reacţia de condensare. Au loc numeroase reacţii secundare şi apar produse de condensare superioară (răşini), drept care amina şi oxidantul sunt introduse în cantităţi strict stoechiometrice. Se separă răşinile mai puţin bazice şi insolubile în soluţia sulfurică şi cu amoniac se precipită amino-chinolin-derivatul brut la *p*H=5. Se purifică prin extracţie în CCl_4 şi se trece la reducere:



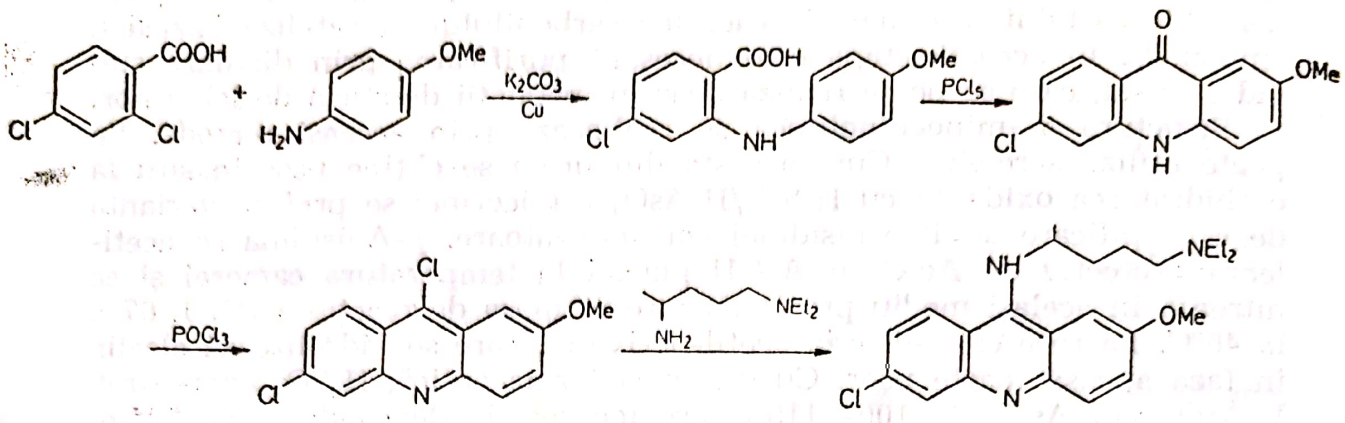
(105)

Condensarea cu bromura de 5-ftaloil-amino-2-pentil şi scindarea grupei protectoare cu hidrazina duce la **Primaquin** (105). Catena se poate realiza prin deschiderea ciclului 2-metil-tetrahidro-furanului cu Br_2/HBr şi condensare în acetonă a ftalimidei potasice. Utilizarea clorcetonei anterioare, a reducerii la alcool şi transformarea cu $SOCl_2$ în clorderivat este mai laborioasă.

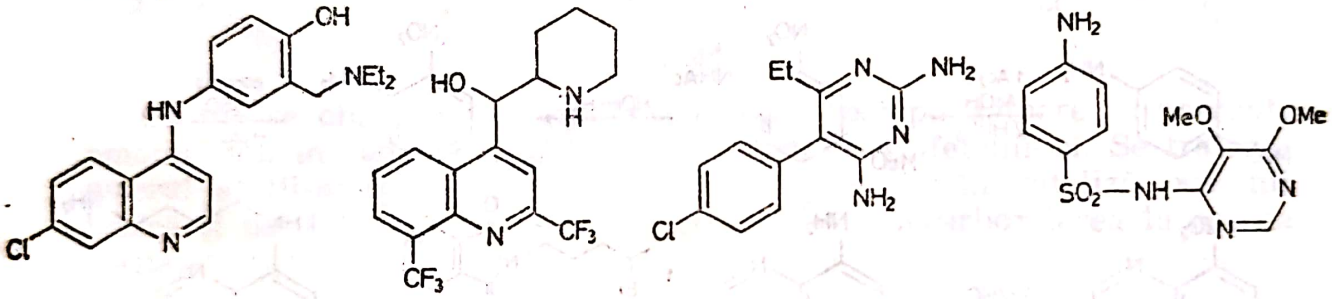


O structură acridinică păstrează proprietăţile antiparazitare ale 4-amino-chinolinelor anterioare. **Mepacrin*** *(Atebrin, Quinacrin)* se foloseşte mai ales în combaterea teniei (lamblia) intestinale la copii. Este destul

de toxic. Este *3*-clor-7-metoxi-*9*(*4*-dietilamino-*1*-metil-butil)-amino-acridină. Se obține pe aceeași cale a condensării *9*-clor-derivatului acridinic cu alchilen-diamina trisubstituită. Structura acridinică se realizează prin ciclizarea acidului arilantranilic și transformarea cetonei în haloderivat:



Alți derivați antimalarici se abat mai mult sau mai puțin de la structurile anterioare. Se mai utilizează **Amodiaquin** *(Flavoquine)* *4*-aril-amino-chinolinic, **Mefloquin** *(Lariam)*, derivat polifluorurat ce se apropie de structura chininei și asociația **Pirimetaminei** cu **Sulfadoxin** *(Fansidar)*.



6.6. ANTITRICOMONIAZICE

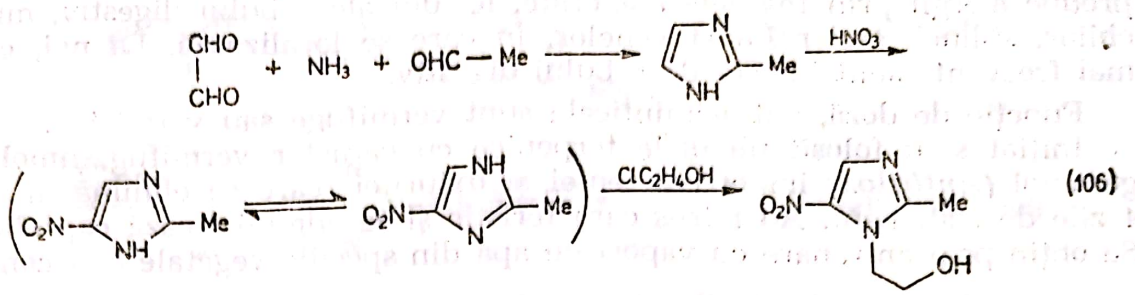
Trichomonas vaginalis este un protozoar flagelat ce apare în 50% din infecțiile genitale și produce jenă, usturimi, leziuni, dureri și chiar hemoragii. La bărbat apare o simptomatică mai necaracteristică, și adesea bărbații sunt doar purtătorii agentului patogen. Rezultatele pozitive în tratarea acestei afecțiuni au apărut o dată cu derivații nitroimidazolici. Este necesară tratarea ambilor parteneri și verificarea tratamentului prin culturi și frotiuri.

Metronidazol* (106, *Flagyl, Tricomicon**, *Meclozol*+**) este foarte activ antitricomona, activ tenicid, amebocid și total inactiv la Candida albicans. Este destul de toxic pentru a nu se administra convalescenților, bolnavilor cu nevralgii, gravidelor.

Structural este asemănător azomicinei, cel mai simplu antibiotic produs de o sușă de Streptomices, dovedit activ împotriva acestui flagelat. **Azomicina** este *2*-nitro-imidazol și Metronidazol este *1*-(*2*-hidroxietil)-*2*-metil-*5*-nitroimidazol. Se obține în soluție apoasă la rece din glioxal, amoniac și acetaldehidă. Metil-imidazolul se nitrează cu amestec sulfonitric și se alchilează cu etilen-clorhidrină. Deși la nitrare rezultă doi

Scanned with OKEN Scanner

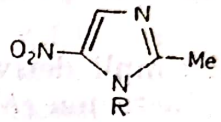
izomeri, la alchilare este favorizat derivatul 5-nitro în solvent nepolar și 4-nitro în solvent polar.

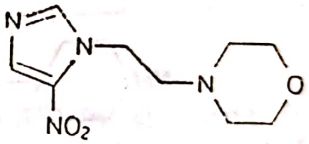
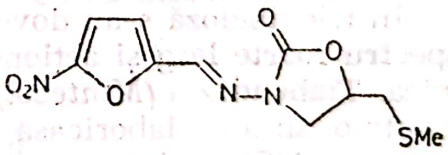
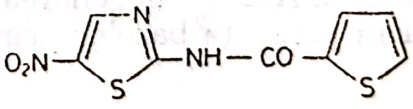


(106)

Alchilarea cu β-clor-dietilsulfonă, epiclorhidrină, propilen-clorhidrină conduce la un set de produse cu același spectru de acțiune (tab. 6.10), adesea și amebecidă și lamblicidă. Cu acțiune strict locală se folosește acidul 3-acetilamino-4-hidroxi-benzen-arsonic (**Acetarsol**, *Gynoplix*).

TABELUL 6.10.

Antiparazitare nitroimidazolice și înrudite 

D.C.I.	*Denumire comercială*	R / *Structură*
Tinidazol*	Fasigyn*	$CH_2CH_2SO_2Et$
Ternidazol	Tergynan	$CH_2CH_2CH_2OH$
Ornidazol	Tiberal	$CH_2CH(OH)CH_2Cl$
Secnidazol	Flagentyl	$CH_2CHMe\cdot OH$
Nimorazol	Venugyl, Naxogyn	
Nifuratel	Mycomnes, Omnes	
Tenonitrozol	Atrican	

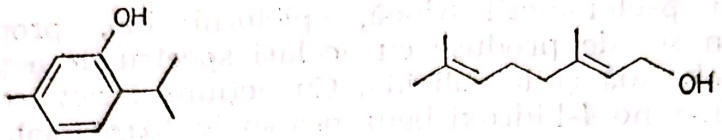
6.7. ANTIHELMINTICE

Invadarea organismului uman cu viermi paraziți (helminți) se face prin contactul cu animalele infectate și prin consumarea apei sau alimentelor contaminate. Paraziții sunt Nematode, viermi cilindrici (Ascaris lumbricoides, Oxyuris vermicularis, Trichinella spiralis, Filoria sp. etc.)

sau plathelminți (specii de Taenia, Schistosoma, Fasciolapsis). Nu numai că diminuează resursele nutritive ale organismului și îl slăbesc fizic, dar produc alergii prin toxinele elaborate, leziuni ale tubului digestiv, mușchilor, splinei, creierului și venelor, în care se localizează. La noi, cele mai frecvente sunt infestările tubului digestiv.

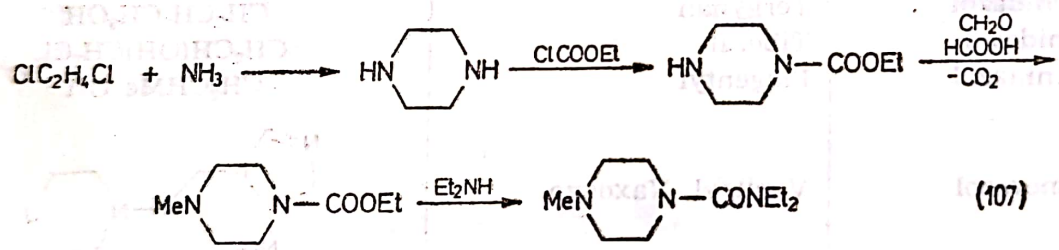
Funcție de doză, antihelminticele sunt vermifuge sau vermicide.

Inițial s-au folosit uleiurile terpenice cu caracter vermifug, timol și geraniol *(Anthelox)* împotriva teniei și oxiurilor, care se elimină în 3—4 zile de tratament. Au miros caracteristic și se administrează capsulate. Se obțin prin antrenare cu vapori de apă din speciile vegetale ce-i conțin



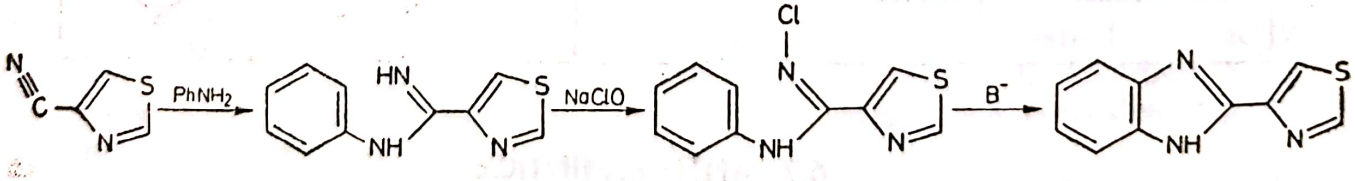
în cantități mai mari și se folosesc ca bază de parfumuri. Timolul rezultă ușor la condensarea *m*-crezolului cu *i*-propanol în condiții deshidratante (H_2SO_4).

Cei mai simpli derivați sunt *piperazinele*. Se folosesc adipatul și hidratul de **piperazină** *(Nematocton*, Antelmina)* contra oxiurilor și limbricilor și **Dietilcarbamazin** (107, *Loxuran, Hetrazon*) în filarioze. Scheletul piperazinei se realizează din amoniac și dicloretan, în amestec cu polietilen — poliaminele de care se separă. Acilarea cu clorformiat în mediu alcoolic, metilarea cu CH_2O/HCOOH, caracteristic aminelor alifatice și amidarea cu Et_2NH conduce la *1*-metil-*4*-dietilcarbamoil-piperazina:



(107)

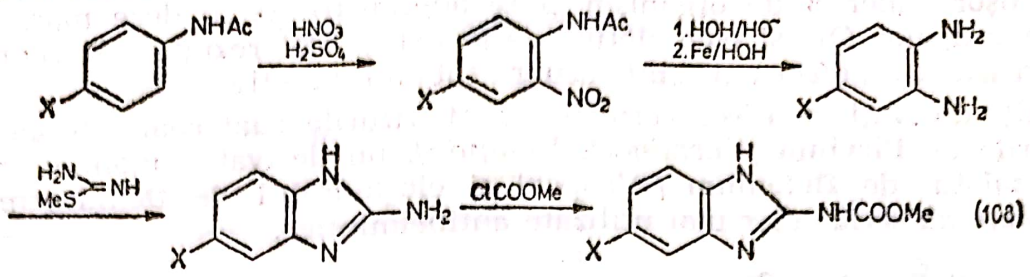
În trichineloză s-au dovedit foarte activi derivații benzimidazolici. Au spectru foarte larg și acționează și împotriva oxiurilor, ascariilor, în doză mică. **Tiabendazol** *(Mintezol)* a fost primul produs descoperit. S-a obținut printr-o sinteză laborioasă din *4*-ciano-tiazol prin adiție de anilină în prezența $AlCl_3$, halogenarea amidinei cu NaClO la 0°C și ciclizarea clorimineи în prezența bazelor printr-o reacție de inserție a nitrenei:



Mult mai simplu se obțin derivații *2*-amino-benzimidazolici *5*-substituiți, printr-o sinteză clasică a ciclului benzimidazolic din *o*-fenilen-diaminele corespunzătoare. Prin nitrarea și reducerea anilinei substituite și protejate, hidroliza grupei protectoare și reducerea cu Fe/H_2O, ciclizarea diaminei obținută în mediu alcoolic cu S-metil-izotiouree rezultă amino-

Scanned with OKEN Scanner

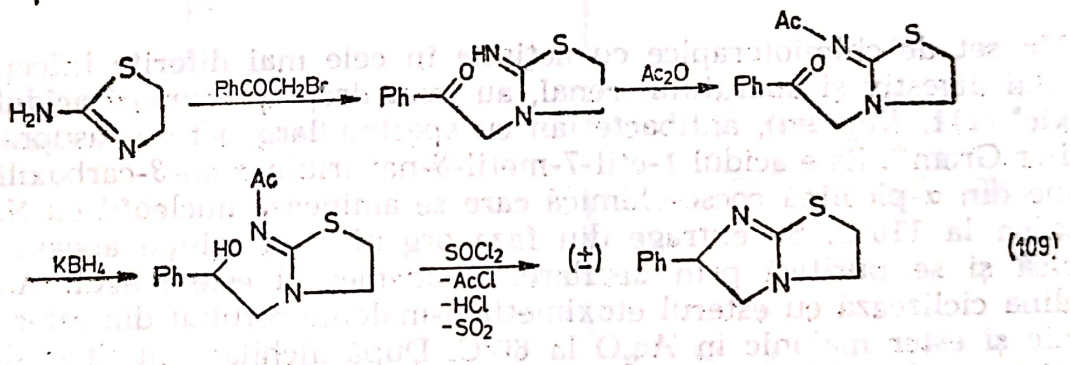
benzimidazolul. După purificarea acestui derivat puternic bazic se acilează cu clorformiat de metil:



(108)

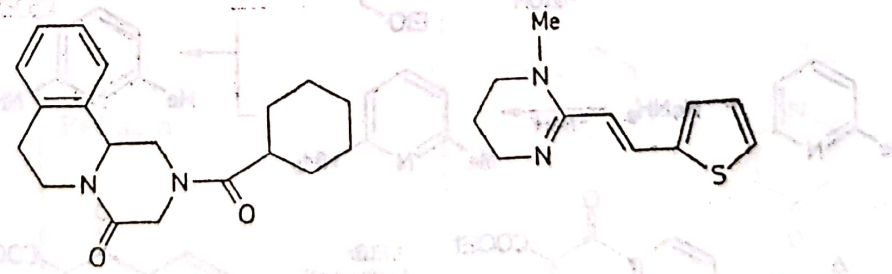
Cel mai aplicat este **Mebendazol** (108, X=PhCO, *Vermox, Pluriverm*). Este un vermicid general și de electie în tricocefaloză. Alți produși sunt: derivatul fluorurat (X=CO·C_6H_4-F-*p*, **Flubendazol**, *Fluvermal*) și **Albendazol** (X=SPr, *Zentel*).

La fel de larg spectru de acțiune are **Levamisol** (109, *Decaris, Levotetramisol*) care este apreciat și ca imunostimulator eficace în tratamentul de fond al poliartritei reumatoide. Tetramisol se obține din 2-aminotiazol sau α-tiazolină prin condensarea cu ω-brom-acetofenonă, transformare în alcool și ciclizarea alcoolului cu ajutorul $SOCl_2$, prin intermediul clorderivatului. La utilizarea unui intermediar mai simplu (aminotiazol) se procedează la reducerea mai energică, catalitică, atunci când se hidrogenează și ciclul tiazolic.

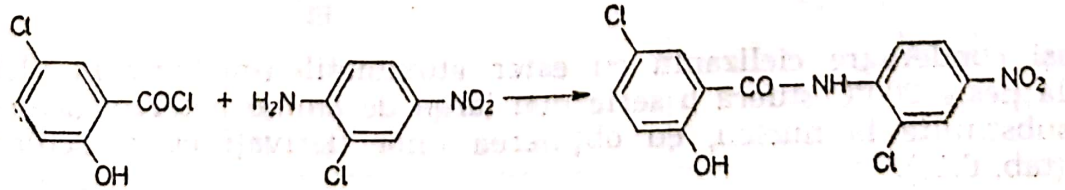


(109)

Alți derivați heterociclici recomandați de OMS în tratarea helmintiazelor sunt **Praziquantel** *(Biltricid, Cysticid)* pentru bilharioză și **Pyrantel** *(Helmex, Combantrin)* cu efect general:



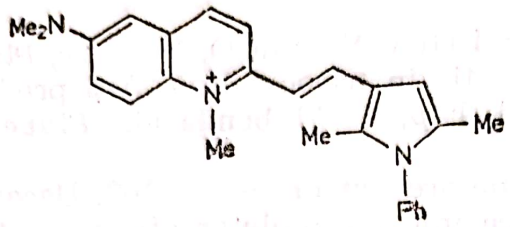
Excelentă activitate tenicidă are **Niclosamid*** (110, *Radeverm, Devermin*). Este o benzanilidă polisubstituită rezultată la condensarea clorurii

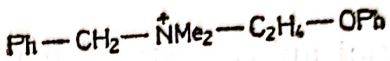


(110)

acidului 5-clor-salicilic cu 2-clor-4-nitranilină. Cele două componente se obțin prin procedeele fundamentale ale chimiei și tehnologiei aromatelor. Este ușor suportat de organism și se administrează în doze mari. Prezența grupelor OH și clor alături de grupa COOH rezultată la hidroliză sugerează și un efect antiseptic asupra tubului digestiv.

Alți derivați cu efect vermicid, sunt sărurile cuaternare de amoniu. Sărurile de **Pirviniu** *(Vermigal*, Vanquin)*, un derivat chinolinic, hidroxinaftolatul de **Befenium** *(Alcopar)* și clorhidratul de **Dehidroemetină** completează seria celor mai utilizate antihelmintice.

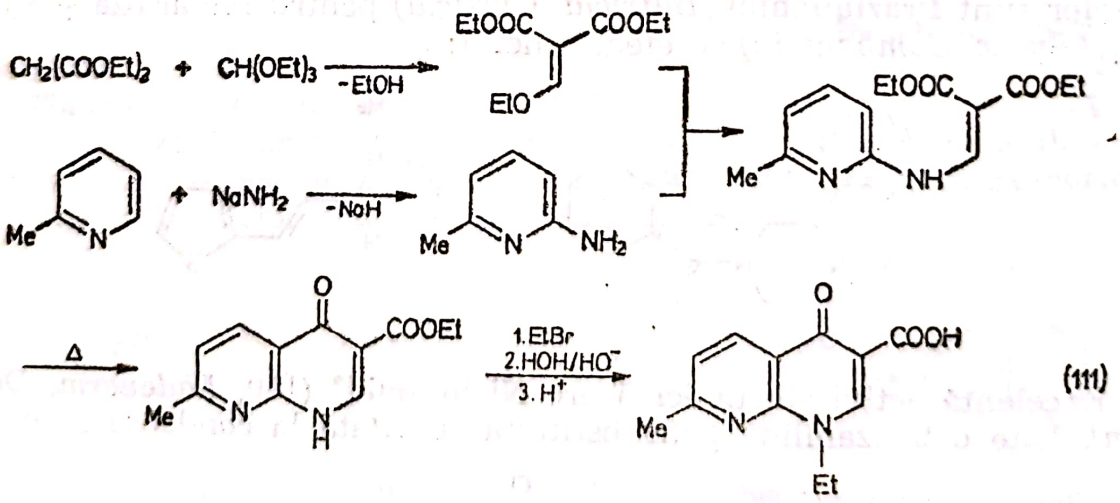




În amoebioză, oxiuri și tricocefaloză se mai folosește sarea sodică a acidului etilendiamino-4,4′-benzenarsonic (**Difetarson,** *Bemersal).*

6.8. ALTE CHIMIOTERAPICE

Un set de chimioterapice cu acțiune în cele mai diferite infecții ale tubului digestiv și aparatului renal, au avut drept precursori **acidul Nalidixic*** (111, *Negram*), antibacterian cu spectru larg, activ și asupra bacteriilor Gram$^+$. Este acidul *1*-etil-*7*-metil-*8*-naftiridin-*4*-on-*3*-carboxilic. Se obține din α-picolină cocso-chimică care se aminează nucleofil cu $NaNH_2$ în xilen la 110°C. Se extrage din faza organică cu soluție apoasă clorhidrică și se purifică prin distilare. Randamentul este scăzut. Aminopicolina ciclizează cu esterul etoximetilen-malonic rezultat din ester ortoformic și ester malonic în Ac_2O la 80°C. După alchilare cu EtBr și hidroliză rezultă acidul liber.

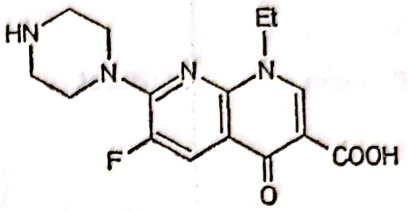
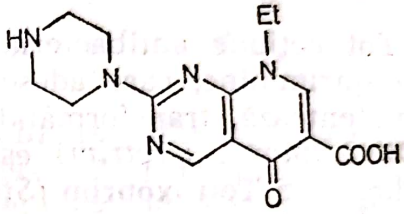
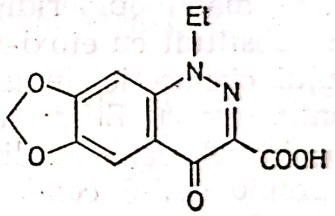
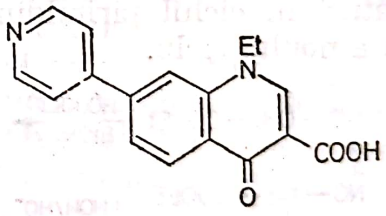
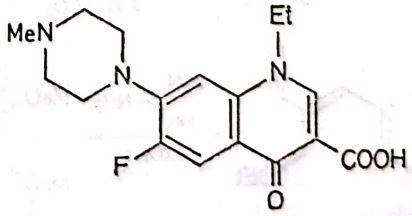
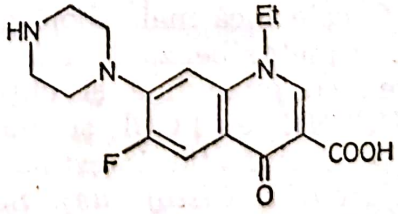


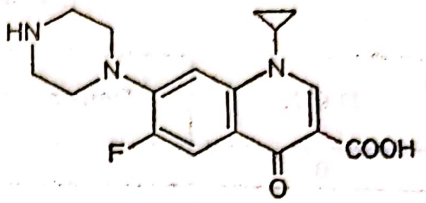
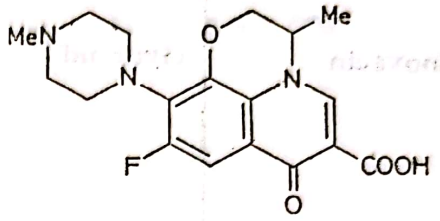
(111)

Aceeași condensare ciclizantă cu ester etoximetilen-malonic în ulei mineral la peste 200°C suferă o serie mai largă de amine heterociclice și aniline substituite la nucleu, cu obținerea unor derivați cu structură similară (tab. 6.11).

Scanned with OKEN Scanner

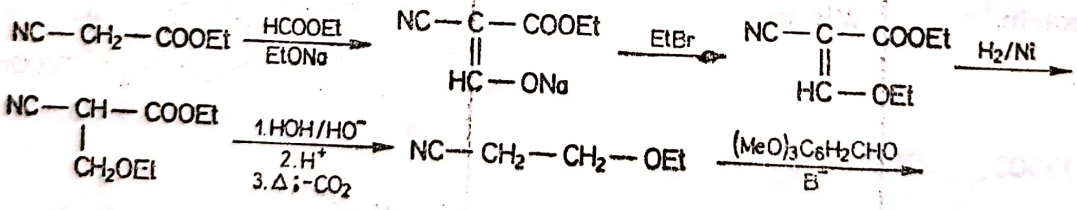
Chimioterapice chinolonice

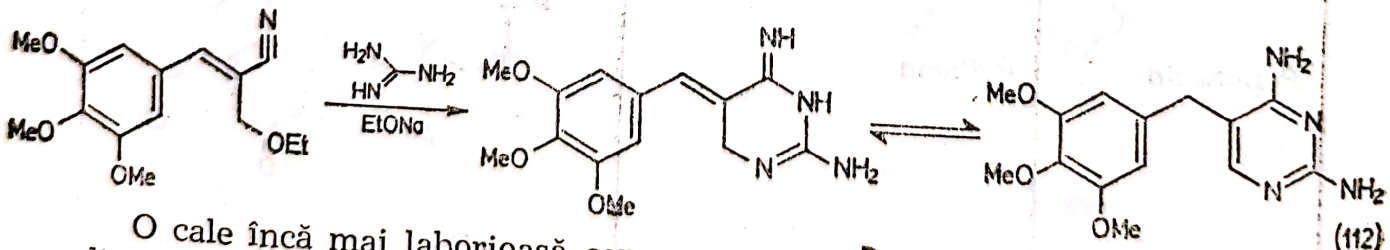
D.C.I.	Denumire comercială	Structură
0	1	2
Enoxacin	Gyramid	
Acid pipemidic	Deblaston	
Cinoxacin	Cinobactin	
Rosoxacin	Winuron	
Pefloxacin	Peflacin	
Norfloxacin	Barazan	

0	1	2
Ciprofloxacin	Ciproxin, Cipro, Ciflox	
Ofloxacin	Oflocet	

Tot acțiune antibacteriană nespecifică exercită și unele benzil-diamino-pirimidine, care adesea se asociază cu sulfamidele pirimidinice și le potențează, transformându-le în puternice bactericide. **Trimetoprim** (112, *Trimono, Uretrim)* este *2,4*-diamino-*5*-(*3,4,5*-trimetoxi-benzil)-pirimidină, iar **Tetroxoprim** *(Sterinor)* are metilul din *4* înlocuit cu metoxietil.

Ciclul diaminopiperidinic se sintetizează din guanidină și nitrilul cinamic α-substituit cu etoxi-metil. La rândul său acesta rezultă la formilarea esterului cianacetic, în prezența EtONa, în mediu alcoolic. Prin tratare în continuare cu EtBr enolatul se eterifică. Noul ester se reduce catalitic, se hidrolizează alcalin la acidul liber și se decarboxilează la cald. Etoxipropionitrilul condensează cu trimetoxi-benzaldehida și noul nitril cinamic ciclizează cu guanidina în prezența EtONa cu migrarea dublei legături în ciclul pirimidinic pentru stabilizarea prin conjugare aromatică a noului ciclu.



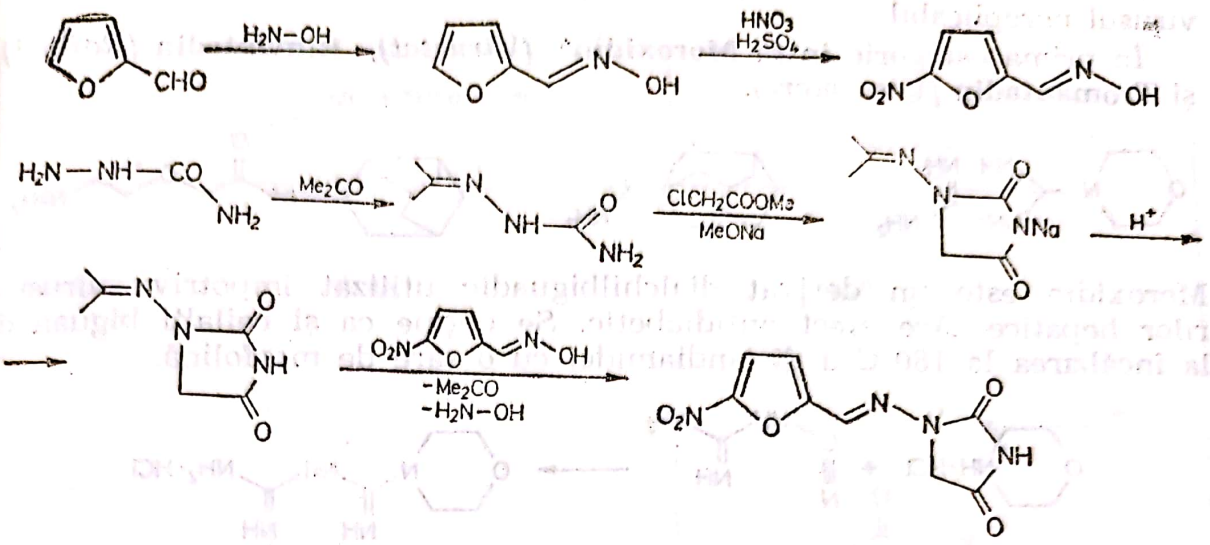


(112)

O cale încă mai laborioasă cere prepararea unui ester dihidro-cinamic din trimetoxibenzaldehidă și ester malonic, formilarea acestuia, condensarea cu guanidină și obținerea ultimei grupe aminice prin conversia OH/Cl/NH_2 cu $POCl_3$ și amoniac.

În dezinfecția intestinală și renală se mai folosește **Nitrofurantoin** *(Nifurantin, Cistofuran)*. Se elimină renal și asigură în urină concentrații bactericide pentru majoritatea agenților patogeni.

Furfurolul oferă structura nitrofurfuraldoximei. Se transformă în oximă în faza apoasă la 20°C sub răcire. Oxima se filtrează și după uscare se nitrează sub răcire cu solă, la 0°C, în soluție sulfurică cu amestec nitrant. La turnare peste gheață mărunțită precipită nitrofurfuraldoxima.



Componenta imidazolidin-dionică se realizează din semicarbazidă. Clorhidratul acesteia în soluție apoasă acetonică este neutralizată la 20°C când carbazida condensează cu acetona la aceton-semicarbazonă. Este un compus stabil, care se filtrează și se usucă ușor. În soluție metanolică de metoxid reacționează cu esterul monocloracetic la reflux, când are loc condensarea ciclizantă.

Sarea se transformă în propiliden-amino-hidantoină liberă la tratare cu acid mineral diluat, când se distruge și MeONa. În soluție acidă cele două componente protejate anterior prin acetonare, respectiv oximare, reacționează sub formă de aldehidă și amină formate in situ. Rezultă nitrofenantoina brută, care se eliberează de rășinile inevitabil formate, și prin recristalizare din DMF dă produsul farmaceutic.

Alte chimioterapice sunt specifice unor boli tropicale cu totul necaracteristice zonei temperate. Amintim **Pentamidin** *(Lomidin),* **Suramina,** stibiatul de N-metil-glucozamină *(Glucantim)* **Oxamniquin** *(Vansil)* și un antibiotic macrolidic **Ivermectin** *(Cardomec)* pentru leishmanioză, boala somnului, filarioză și alte afecțiuni exotice.

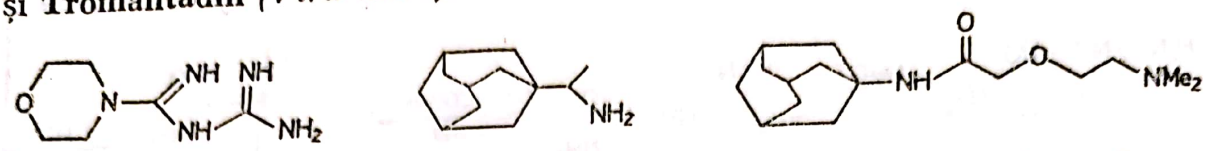
6.9. ANTIVIROTICE

Virusul este o capsidă proteică încărcată cu material genetic. Nu are metabolism propriu și recurge la metabolismul celulei gazdă, pe care o parazitează, să se reproducă. Din această cauză nu avem medicamente virucide ci doar, într-o oarecare măsură, virustatice. Acționează în mică măsură și doar asupra unui număr limitat de specii virale. Se folosesc unele sulfamide și antibiotice, dar cu rezultate limitate. Practic pentru virusurile adevărate nu există medicamente curative. În unele cazuri se obțin rezultate în profilaxie prin folosirea vaccinurilor (poliomelită, hepatita B, turbare, rubeolă, variolă, gripă, tetanus), dar numărul afecțiunilor virale este mult mai mare.

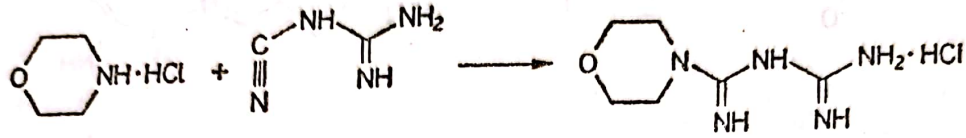
Scanned with OKEN Scanner

Se folosesc două tipuri de antivirale: amine și guanidine puternic bazice, care probabil interacționează cu ADN sau ARN viral, și false zaharide și nucleotide, care prin înlocuirea ribozei, desoxiribozei în bazele nucleotidice alterează ARN/ADN nou sintetizat în celula gazdă și fac virusul nereplicabil.

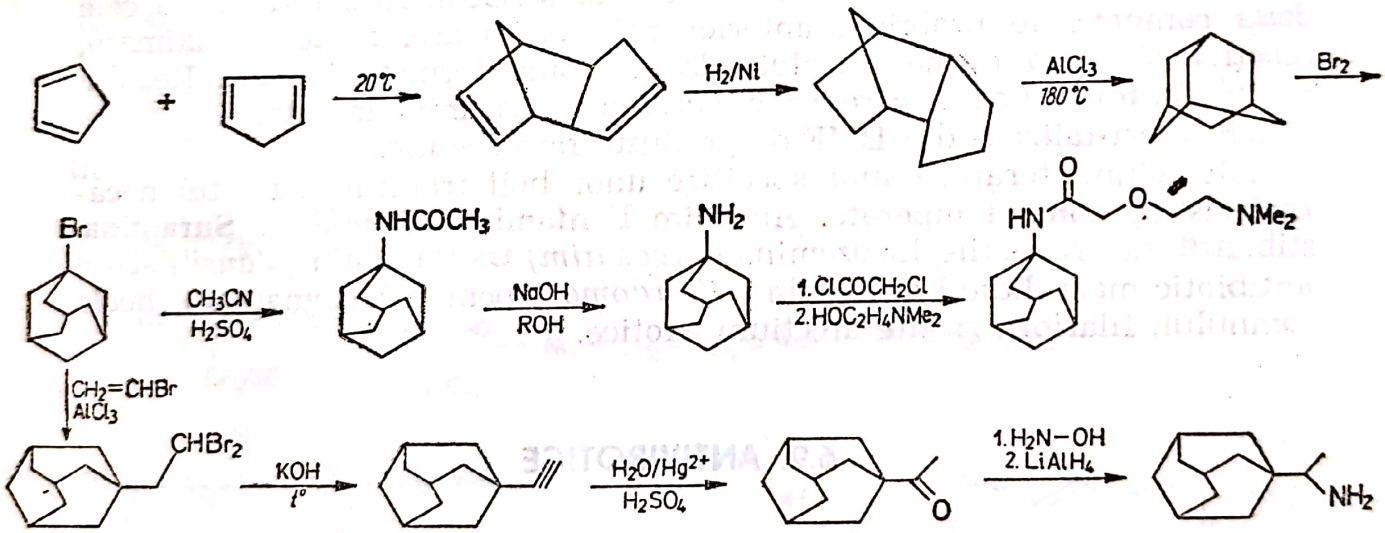
În prima categorie intră **Moroxidin*** *(Virustat)*, **Rimantadin** *(Roflual)* și **Tromantadin** *(Viru-merz)*.



Moroxidin este un derivat dialchilbiguadic utilizat împotriva virusurilor hepatice. Are efect antidiabetic. Se obține ca și ceilalți biguanizi la încălzirea la 180°C a diciandiamidei cu o sare de morfolină.



Structura adamantanului se obține prin izomerizarea termică a *endo*-trimetilen-norbornanului. Prin bromurare rezultă *1*-brom-adamantan. Cele 4 poziții identice au o surprinzătoare reactivitate. Se poate proceda și la clorurare în prezența $AlCl_3$. Bromura de adamantil în H_2SO_4 concentrat cu acetonitril dă acetil-amino-adamantan, iar acesta cu NaOH în etilenglicol dă amina (**Amantadin**, *Mantadix*). Aceasta s-a folosit împotriva virusului A al gripei. Acilarea în maniera clasică dă Tromantadin utilizat contra Herpes simplex, manifestările dermatice ale Herpes zoster și în oftalmologie în keratita herpetică, sub formă de gel 1%.



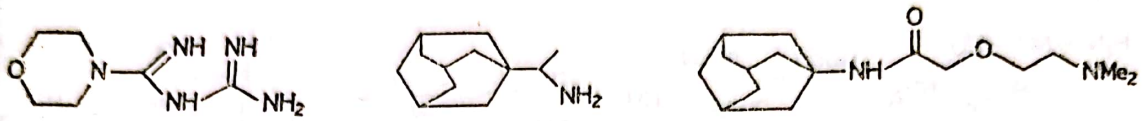
Prin adiția la bromura de vinil a brom-adamantanului rezultă un dihaloderivat care la dehidrobromurare energică dă etina corespunzătoare. Aceasta adiționează apă în condițiile cunoscute și după oximare se reduce energic cu $LiAlH_4$ la Rimantadin cu aceleași aplicații ca Amantadin.

În tabelul 6.12 sunt prezentate antiviroticele ce mimează riboza, desoxiriboza și bazele nucleotidice necesare construcției ADN și ARN

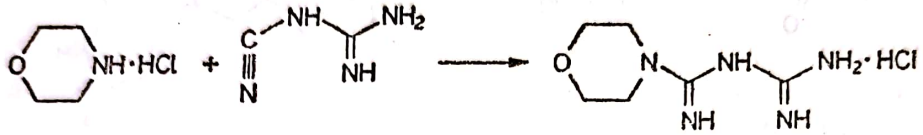
Scanned with OKEN Scanner

Se folosesc două tipuri de antivirale: amine și guanidine puternic bazice, care probabil interacționează cu ADN sau ARN viral, și false zaharide și nucleotide, care prin înlocuirea ribozei, desoxiribozei în bazele nucleotidice alterează ARN/ADN nou sintetizat în celula gazdă și fac virusul nereplicabil.

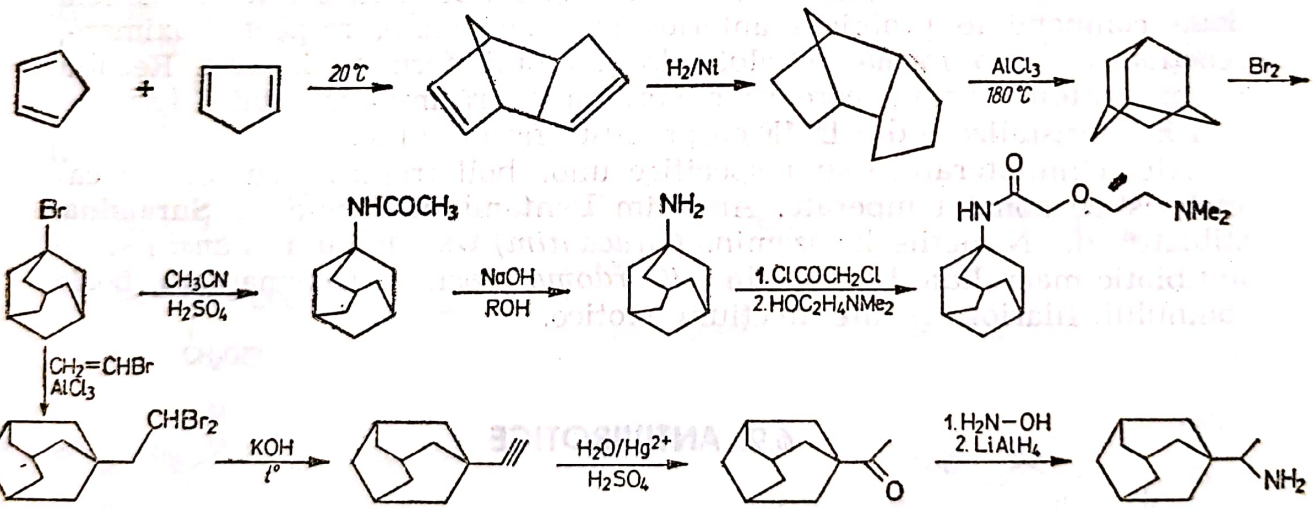
În prima categorie intră **Moroxidin*** *(Virustat)*, **Rimantadin** *(Roflual)* și **Tromantadin** *(Viru-merz)*.



Moroxidin este un derivat dialchilbiguadic utilizat împotriva virusurilor hepatice. Are efect antidiabetic. Se obține ca și ceilalți biguanizi la încălzirea la 180°C a diciandiamidei cu o sare de morfolină.



Structura adamantanului se obține prin izomerizarea termică a *endo*-trimetilen-norbornanului. Prin bromurare rezultă *1*-brom-adamantan. Cele 4 poziții identice au o surprinzătoare reactivitate. Se poate proceda și la clorurare în prezența $AlCl_3$. Bromura de adamantil în H_2SO_4 concentrat cu acetonitril dă acetil-amino-adamantan, iar acesta cu NaOH în etilenglicol dă amina (**Amantadin,** *Mantadix*). Aceasta s-a folosit împotriva virusului A al gripei. Acilarea în maniera clasică dă Tromantadin utili-

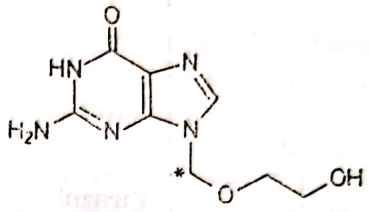
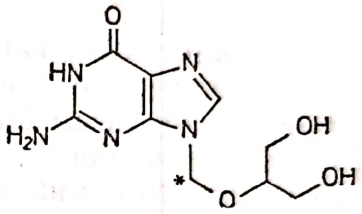
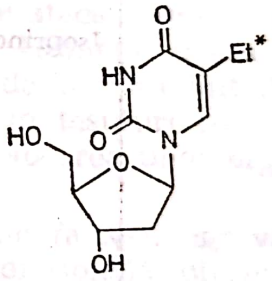
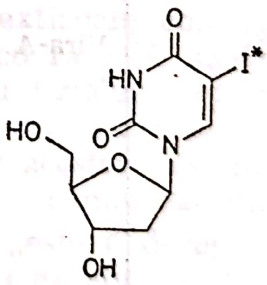
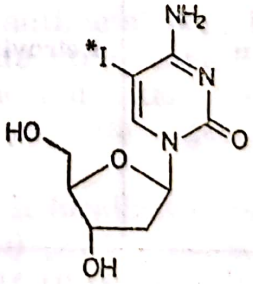


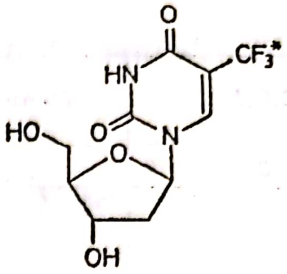
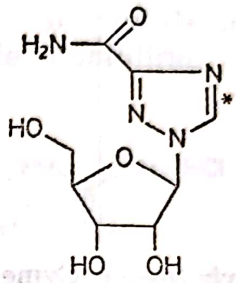
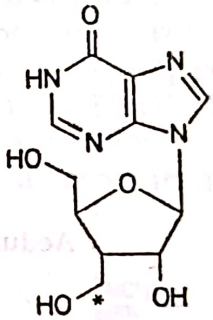
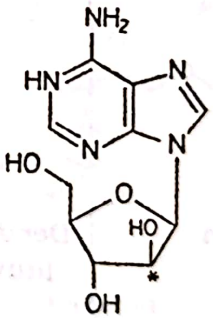
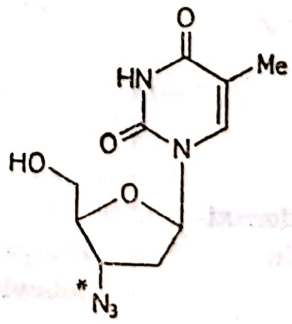
zat contra Herpes simplex, manifestările dermatice ale Herpes zoster și în oftalmologie în keratita herpetică, sub formă de gel 1%.

Prin adiția la bromura de vinil a brom-adamantanului rezultă un dihaloderivat care la dehidrobromurare energică dă etina corespunzătoare. Aceasta adiționează apă în condițiile cunoscute și după oximare se reduce energic cu $LiAlH_4$ la Rimantadin cu aceleași aplicații ca Amantadin.

În tabelul 6.12 sunt prezentate antiviroticele ce mimează riboza, desoxiriboza și bazele nucleotidice necesare construcției ADN și ARN

Medicamente antivirotice

D.C.I.	Denumire comercială	Structură
0	1	2
Aciclovir	Zovirax	
Ganciclovir	Cymeven, Cytovene	
Edoxudin	Aedurid	
Idoxuridin	Dendrid, Iduviran	
Iodo-5-dezoxi-2-citidin	Cuterpes, Cebevir	

0	1	2
Trifluridin	TFT, Trifluorthymidin, Virophta	
Ribavirin	Virazol	
Inosin	Isoprinosin	
Vidarabin	Vira-A	
Zidovudin	Retrovir	

viral. Cu * se va nota artificiul operat în structură. Majoritatea se folosesc în viroze herpetice, unele în herpes genital *(Iodocitidin)*, în keratite oftalmice herpetice, SIDA *(Zidovudin, Ganciclovir)*, leucoencefalită și meningoencefalită herpetică etc.

Antivirotice de excepție sunt interferonii, care vor fi prezentați în 6.10.6.

6.10. CITOSTATICE

Cancerul este un generic care acoperă un număr mare de afecțiuni cu localizări și manifestări felurite. Este a doua cauză a mortalității în lume după afecțiunile cardio-vasculare. Deși se studiază intens de 50 de ani nu sunt elucidate complet nici cauzele și nici mecanismele de acțiune. Nu este o boală contagioasă și factorul ereditar acționează la foarte puține forme. Se cunosc mai bine de 300 de forme, dintre care aproximativ 20 comune.

Sub acțiunea unui stimul de origine diversă și necunoscută (fizică, chimică, virotică, fiziologică) o celulă normală a organismului suferă o mutație și începe o înmulțire rapidă necontenită caracteristică doar celei embrionare. Rezultă celule nediferențiate care invadează organul în care au apărut prin emitere de pseudopode prin membrana glucoproteică permeabilizată spre celulele vecine. Apare o tumoare ce ocupă mai mult sau mai puțin din organul invadat. În continuare este atacat țesutul vecin și, mai târziu, celule izolate se desprind din noua formație (neoplasm) și prin fluxul sanguin, sunt deplasate la distanță de tumora inițială (metastazis — deplasare). Se formează noi tumori în țesuturi conjunctive, ceea ce conduce la generalizarea bolii și, după blocarea unor organe, la sfârșit letal.

Necunoscând cauzele sunt determinați statistic factorii agravanți de incidență a cancerului: vârstă, sex, activitate profesională, obiceiuri alimentare, ereditate, localizare geografică etc.

Împotriva bolii se acționează mecanic (prin extirpare chirurgicală a tumorii și țesutului vecin), fizic (prin iradiere cu raze X, sau încălzire locală), chimic (prin medicamente citostatice) și fiziologic (prin stimularea mecanismelor de apărare imunologică a organismului). Cel mai adesea tratamentul este o combinație a tuturor acestor posibilități. Un tratament unilateral nu dă rezultatele așteptate, cu mici excepții.

Chimioterapia se realizează cu citostatice și „este o decepție pentru terapeutul ce se vrea logic" (M a t h é, 1972), cu excepția tratamentelor cu hormoni ale cancerelor sexuale și mamare.

În medicație se folosesc agenți de alchilare, antimetaboliți, hormoni, imunostimulatoare, antibiotice, alcaloizi, dar toate cu o toxicitate ridicată față de organismul deja deteriorat, astfel încât întotdeauna chimioterapia are și efecte secundare neplăcute (deranjamente digestive, dermatice etc.).

Diversele tipuri ale bolii se caracterizează după localizarea pe organe și se folosesc denumirile de epiteliom (carcinom) pentru piele, glande, aparate digestiv și respirator, sarcom pentru localizare pe vase, ligamente, tendoane și limfom pentru leucemii.

Scanned with OKEN Scanner

6.10.1. AGENȚI DE ALCHILARE

S-a pornit de la constatarea că iperita, un gaz de luptă vezicant cu structură de di(β-cloretil)sulfură, produce o serioasă reducere a numărului de leucocite (leucopenie). În leucemie acestea sunt excedentare și imature. Pot fi distruse cu un agent alchilant, ce reacționează la o grupă OH, SH, NH_2 cu unul din agenții metabolici esențiali ($\mathcal{M}$). Pentru reducerea toxicității s-au sintetizat sute de derivați, majoritatea cu grupe β-clor-etil, utilizați în mai toate tipurile de boală mai ales în leucemii (tab. 6.13). Prezența pe aceeași moleculă a mai multor grupe alchilante permite supoziția legării a două grupe reactive, sau a două molecule, făcându-le nefuncționale.

$$R-CH_2CH_2Cl + H_2N-\mathcal{M} \longrightarrow R-CH_2CH_2-NH-\mathcal{M}$$

$$R-CH_2CH_2Cl + HO-\mathcal{M} \longrightarrow R-CH_2CH_2-O-\mathcal{M}$$

$$R-N(C_2H_4Cl)_2 + HO-\mathcal{M}_1 + H_2N-\mathcal{M}_2 \longrightarrow \mathcal{M}_1-O-C_2H_4-NR-C_2H_4-NH-\mathcal{M}_2$$

$$R-N(C_2H_4Cl)_2 + HO-\mathcal{M}-SH \longrightarrow R-N\begin{matrix}\diagup O \diagdown \\ \diagdown S \diagup\end{matrix}\mathcal{M}$$

Deoarece realizează in vivo o reticulare asemănătoare celei obținută la iradiere, aceste alchilante se mai numesc și radio-mimetice.

Reactivitatea mare face ca în organism timpul de acțiune al acestor alchilanți să fie de ordinul orei, în cel mai bun caz, inactivându-se natural prin hidroliză cu formarea unor compuși biologic inofensivi.

Se livrează sub formă de săruri anhidre, cu solubilizare în ser fiziologic înainte de administrare.

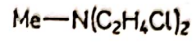
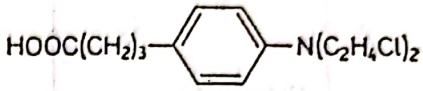
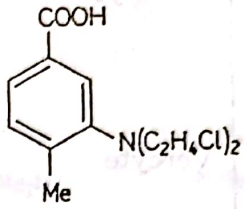
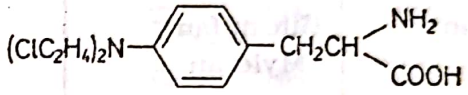
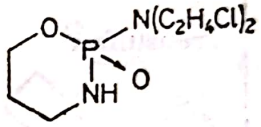
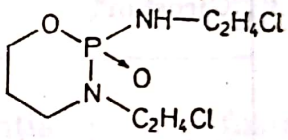
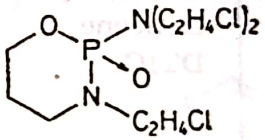
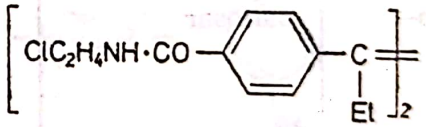
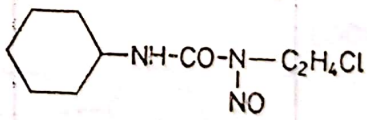
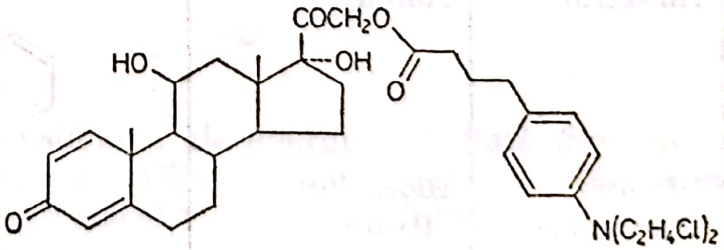
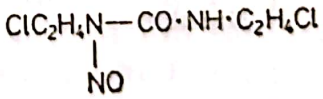
Obținerea lor urmează calea dietanolaminelor. Pentru *Azotiperită* se etoxilează metilamină în metanol și autocataliză bazică. Cu etilenoxid nu are loc polietoxilarea în absența bazelor ionizate. Cu un mic exces de etilen-oxid și recuperarea acestuia din soluție rezultă derivatul dietanolaminic. Se tratează cu $SOCl_2$ la reflux până la oprirea degajării de SO_2, se recuperează $SOCl_2$ în exces și clorhidratul se purifică prin recristalizare din acetonă:

$$MeNH_2 + H_2C\underset{O}{\diagdown\!\!\!\!\diagup}CH_2 \longrightarrow MeN(C_2H_4OH)_2 \xrightarrow[-SO_2,\ -HCl]{SOCl_2} MeN(C_2H_4Cl)_2\cdot HCl$$

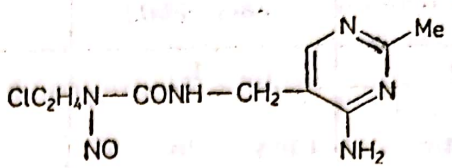
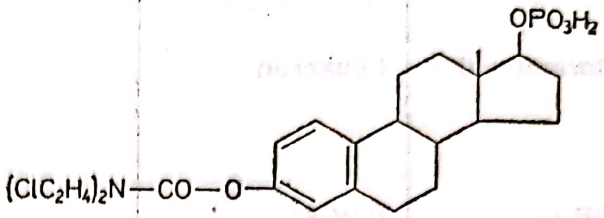
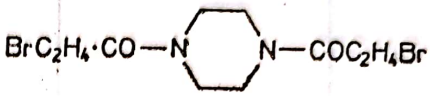
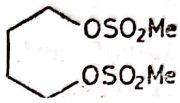
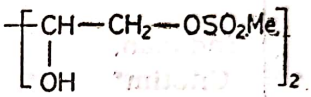
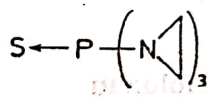
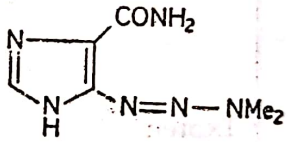
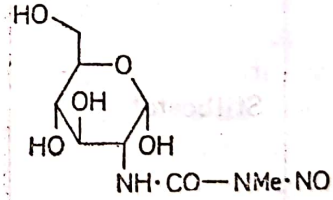
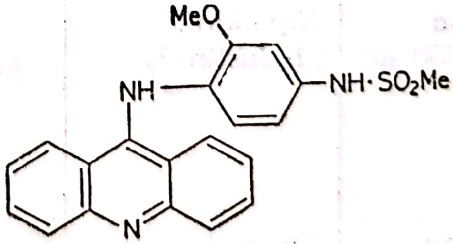
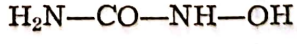
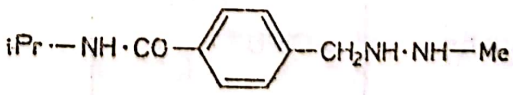
În manieră similară se obține **Clorambucil** prin etoxilarea acidului *p*-amino-fenil-butiric în soluție metanolică la 0—10°C și clorurare cu $SOCl_2$ în mediu benzenic la reflux. Se lucrează cu exces de reactanți, care apoi se recuperează prin distilare din masa de reacție. Acidul rezultă la reducerea catalitică energică a derivatului maleic rezultat din acetanilidă și anhidridă maleică în condiții F r i e d e l - C r a f t s. Hidrogenarea pe un catalizator eficace de Pd/C, sub presiune, la 50—60°C în soluție metanolică, decurge până la încetarea absorbției de hidrogen, după care se separă catalizatorul și se trece la faza de oxietilare.

Scanned with OKEN Scanner

Citostatice alchilante

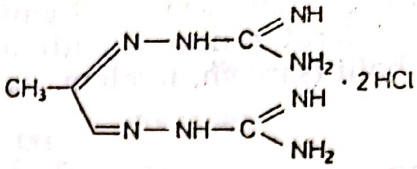
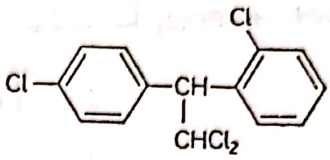
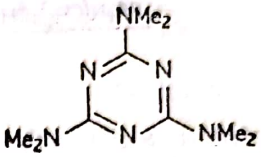
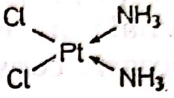
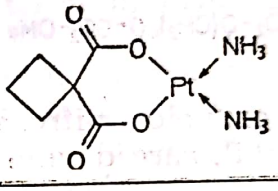
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Clormetin	Caryolysin, Azotiperită	
Clorambucil	Leukeran	
IOB-82	IOB-82	
Melfalan	Levofalan*, Alkeran	
Ciclofosfamid*	Endoxan, Citotim*	
Ifosfamid	Holoxan	
Trofosfamid	Ixoten	
Stilbostat*	Stilbostat	
Lomustin	Nipalkin*, Belustin	
Prednimustin	Sterecyt	
Carmustin	BiCNU	

TABELUL 6.13. (continuare)

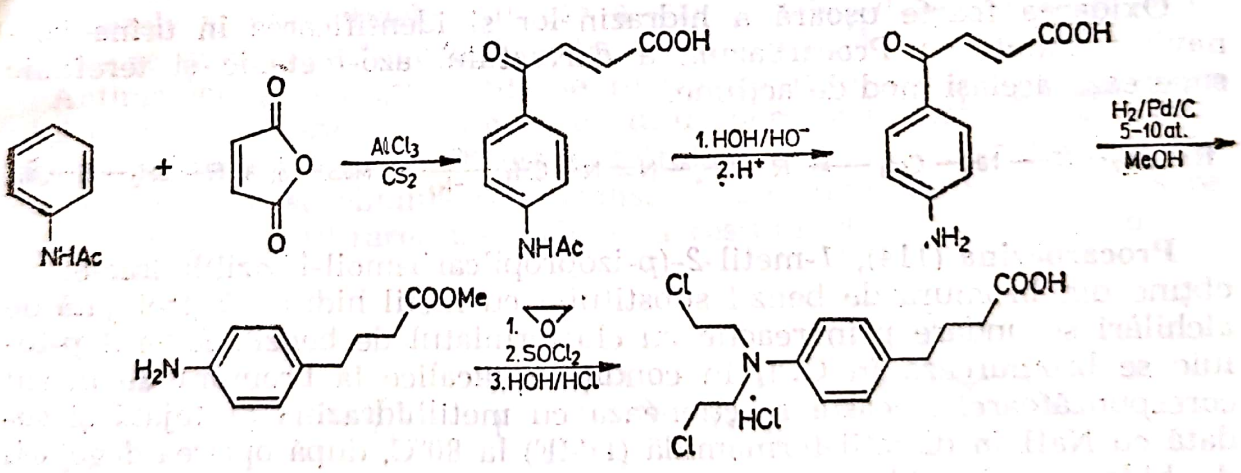
0	1	2
Nimustin	ACNU	
Estramustin	Estracyt	
Pipobroman	Vercyte	
Busulfan	Citosulfan*, Myleran	
Treosulfan	Treosulfan	
Tiotepa	Girostan*	
Dacarbazin	Daltrizen*, Deticene, DTIC	
Streptozocin	Zanosar	
Amsacrin	Amsidyl	
Hidroxicarbamide	Hidroxiurea*, Hydreea	
Procarbazin	Natulan	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.13. (continuare)

0	1	2
Mitoguazon	Methyl-GAG	
Mitotan	Lysodren	
Altretamin	Hexastat, Hexalen	
Cisplatin	Romcis*, Platidiam	
Carboplatin	Paraplatin	

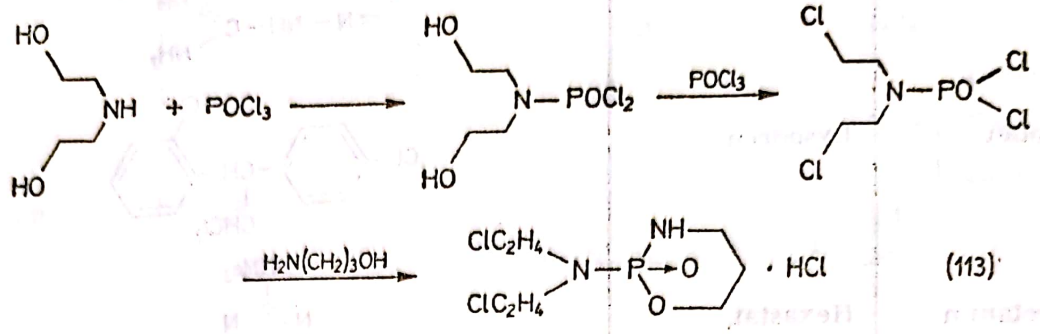
Ciclofosfamida (113) s-a obținut în intenția blocării fosfatazelor alcaline din celulele tumorale. Conținutul mare al acestor enzime este justificat de metabolismul intens, consumator de energie rezultată din hidroliza ATP și ADP cu aceste fosfataze. Ciclofosfamida este hidrolizată de aceste enzime pe care le alchilează selectiv chiar în celula tumorală.



Cea mai avantajoasă cale de obținere utilizează $POCl_3$ și 3-aminopropanolul, iar structura alchilantă este realizată din dietanolamină. Cel mai simplu procedeu fosforilează dietanolamina cu $POCl_3$ în mare exces. La refluxul acesteia se realizează și înlocuirea grupelor OH. Dicloretil-fosfamido-diclorura ciclizează cantitativ cu 3-aminopropanol în solvent inert.

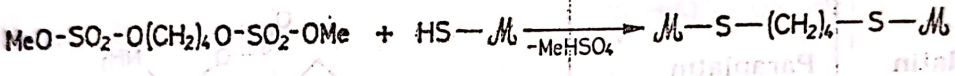
Scanned with OKEN Scanner

La barbotare de HCl cristalizează clorhidratul Ciclofosfamidei. În industrie se preferă controlarea fiecărei etape: se obține clorhidratul bis(clor-etil)aminei cu $SOCl_2$ în toluen, condensează cu $POCl_3$ în AcOEt în prezența Et_3N și ciclizează cu 3-aminopropanol în același solvent. Este cel mai bine tolerat dintre agenții alchilanți și se folosește în majoritatea formelor bolii (sarcom, mielom, carcinom, limfom).

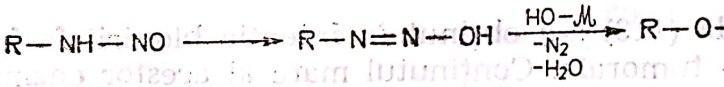


(113)

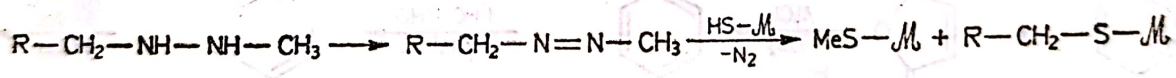
Într-o manieră similară reacționează alchilsulfații, care pot alchila sau reticula derivații proteici prin reacție cu grupele SH libere producând alterarea funcțională a proteinelor, enzimelor, bazelor nucleotidice sau aminoacizilor necesari construcției celulei canceroase.



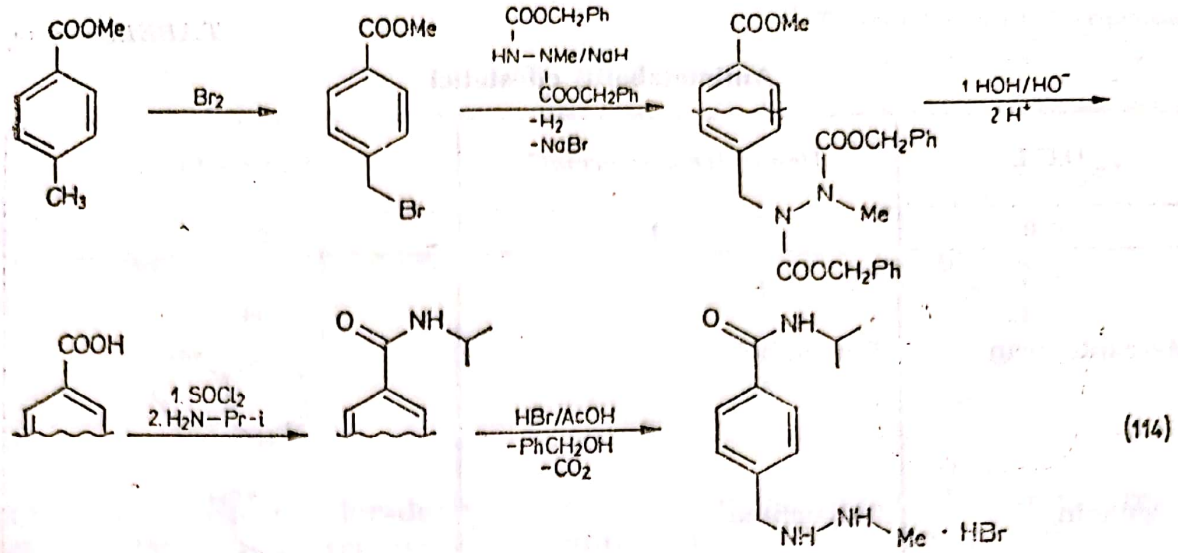
Prezența grupelor nitrozaminice sugerează transformarea rapidă în diazoxid instabil, care devine la rândul său alchilant:



Oxidarea foarte ușoară a hidrazinelor și identificarea în urina bolnavilor tratați cu Procarbazină a derivatului azo-metanic și tereftalic sugerează același mod de acțiune.



Procarbazina (114), *1*-metil-*2*-(*p*-izopropilcarbamoil-benzil)hidrazina se obține din bromura de benzil substituită cu metil hidrazină protejată de alchilări secundare prin reacție cu clorformiatul de benzil. Esterul *p*-toluic se bromurează în CCl_4 în condiții radicalice la bromura de benzil corespunzătoare. Aceasta reacționează cu metilhidrazina protejată și sodată cu NaH în dimetil-formamidă (DMF) la 80°C, după oprirea degajării de hidrogen. La diluare cu apă se elimină DMF, miscibilă cu apa, și triesterul hidrolizează blând cu NaOH în HOH/dioxan la 20°C în 24 ore. Acidul se extrage după acidularea masei de hidroliză și în $SOCl_2$ la reflux dă clorura acidă. În soluție benzenică aceasta reacționează cantitativ cu izopropilamina la 50°C în 1—2 ore. Cea mai eficientă punere în libertate a aminelor protejate cu benziloxi-carbonil este tratarea cu HBr în AcOH glacial. Această metodă de protejare și de punere în libertate este luată din chimia peptidelor. Degradarea oxidativă rapidă a hidrazinelor cu aerul atmosferic a impus această deprotejare finală, o dată cu



(114)

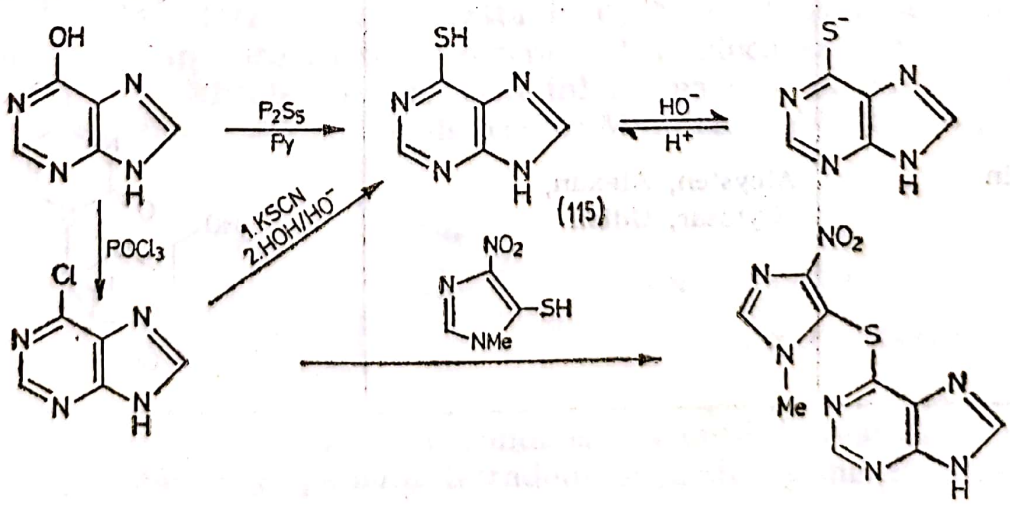
transformarea în bromhidrat stabil la oxidare. Se înfiolează bromhidratul anhidru.

6.10.2. ANTIMETABOLIȚI

În ultimul deceniu alchilații au pierdut teren în favoarea antimetaboliților.

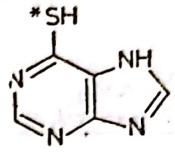
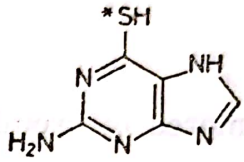
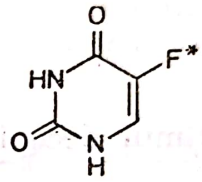
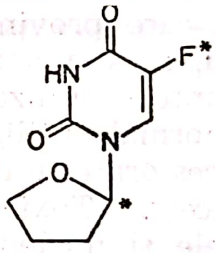
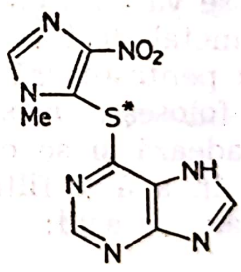
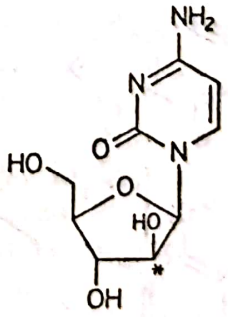
Metabolismul celulei canceroase este identic cu cel al celulei normale din care provine. Prin introducerea în organism a unor pseudometaboliți, aceștia vor intra în lanțul metabolic blocându-l. Se folosesc cei mai intens utilizați metaboliți: bazele nucleotidice, acidul folic. Și celulele normale utilizează acești antimetaboliți, dar ritmul de multiplicare al acestora este de sute de ori mai lent și sunt mult mai puțin afectate de aceștia. Toxicitatea lor rămâne remarcabilă. În tabelul 6.14 sunt date bazele și nucleotidele utilizate astăzi ca citostatice. Ca și la antivirotice se va nota cu * elementul structural artificial.

Antimetaboliții cu grupe SH se realizează prin tionarea oxoderivatului cu pentasulfură de fosfor în condiții energice la circa 200°C. Chiar dacă se folosește un solvent inert ca tetralina, o parte din materia primă se degradează și se elimină prin transformarea tiolo-derivatului în sare solubilă în apă și filtrarea pe cărbune a restului de impurități, apoi reprecipitare cu acid:



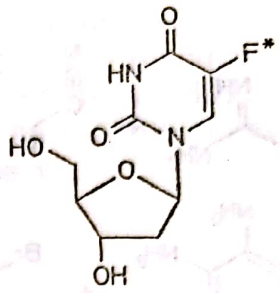
(115)

Antimetaboliți citostatici

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Mercaptopurin	Purinethol	
Tioguanin	Tioguanină*	
Fluorouracil	Efudix	
Tegafur	Ftorafur	
Azatioprin	Imuran, Imurel	
Citarabin	Alcysten, Alexan, Cytosar, Udicil	

Scanned with OKEN Scanner

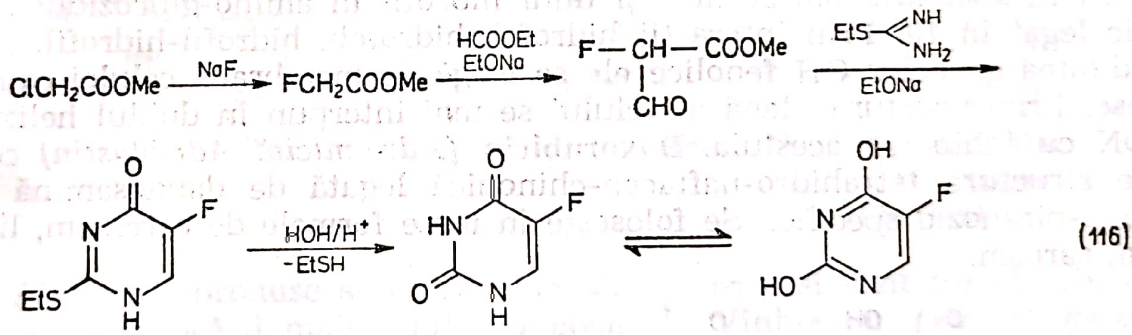
TABELUL 6.14. (continuare)

0	1	2
Floxuridin	Sterile, FUDR	

Cu $POCl_3$ rezultă clor-derivații, materie primă pentru transformarea în tiolo-derivați prin tratare cu rodanură și hidroliză, sau în arilsulfuri cu diverși arilmercaptani. Astfel se obține din hipoxantină **Azatioprin** și **Mercaptopurin** (115) și din guanină **Tioguanină.** Se folosesc în leucemii.

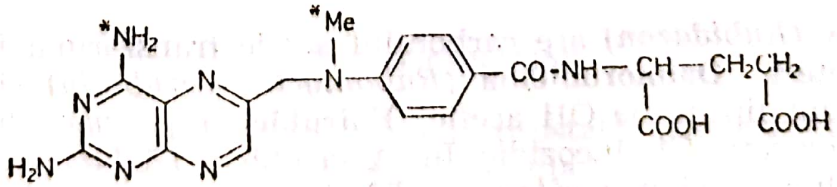
5-Fluorouracilul se folosește în toate tipurile de cancer intern la administrare i.v. și chiar oral, iar în keratoze și epitelioame superficiale sub formă de unguent 5%. În ultimul caz produce succesiv eritem, vezi-culație, ulcerație și necroză cu eliminarea epiteliomului în 1—2 luni.

Se obține pe cale clasică de sinteză a ciclului pirimidinic, la tratarea în mediu anhidru în prezență de catalizator puternic bazic a fluor-formil-esterului acetic cu *S*-etil-tiouree. Din mediu toluenic precipită S-etil-derivatul, care prin hidroliză cu HCl conduce la 5-fluorouracil (116).



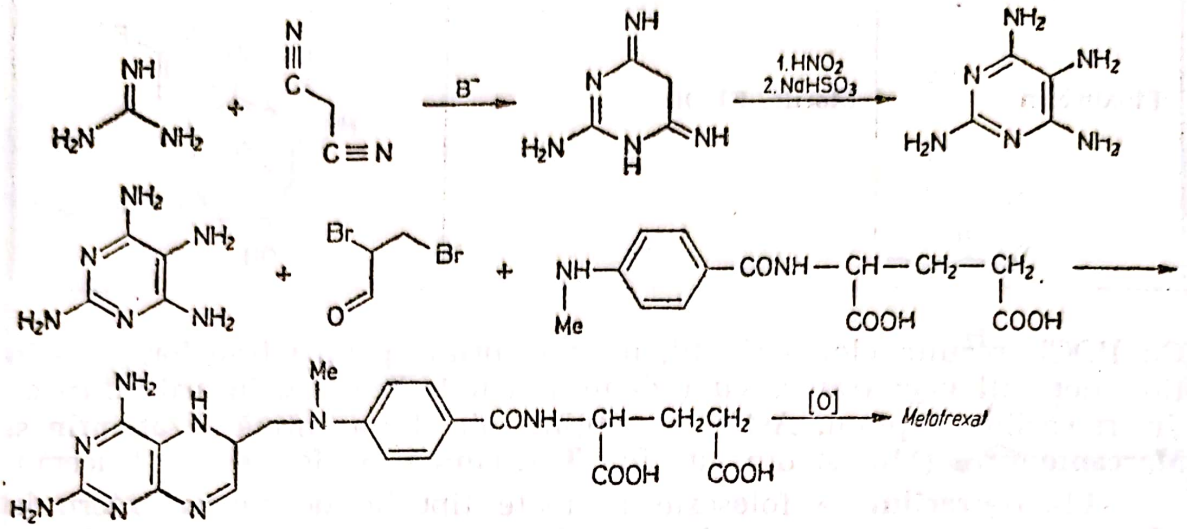
(116)

Acidul folic (133, pteroil-glutamic) este o coenzimă de maximă importanță pentru metabolismul bazelor purinice și pirimidinice. Prin intermediul acidului folinic (N-formil-tetrahidrofolic) servește la metilarea, metilolarea, formilarea ciclizată la C, N, O, S și practic nu există lanț metabolic în care să nu intervină. Prin blocarea azotului cu metil și denaturarea ciclului pterinic prin înlocuirea OH cu NH_2 prezintă un antimetabolit foarte eficient în leucemii: **Metotrexat** *(Antifolan*, Amethopterin).*



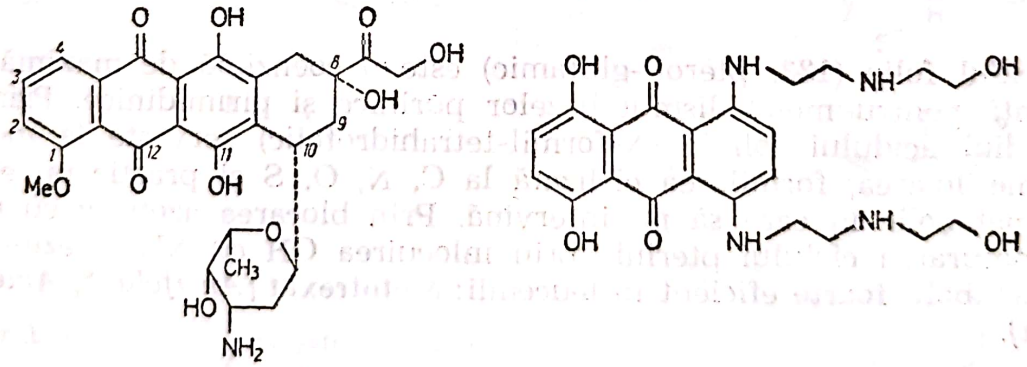
Se obține ca și acidul folic prin condensarea unui derivat diaminopirimidinic cu *2,3*-dibrompropanalul tetradent și acidul *p*-metilamino-benzoil-

glutamic, apoi aromatizare oxidativă a ciclului pirazinic. Tetra-amina se obține din guanidină și nitril malonic, apoi nitrozare-reducere pentru introducerea unei noi grupe aminice.



6.10.3. ANTIBIOTICE

Un set de antibiotice se folosesc drept citostatice. Și acestea sunt destul de toxice. Au structură naftacenchinonică cu un centru puternic lipofil în structura naftacenică și unul hidrofil în amino-glucozidul specific legat în *10*. Prin interacții hidrofob-hidrofob, hidrofil-hidrofil, prin aciditatea grupelor OH fenolice ele se leagă de membrana celulei canceroase. Prin structura plană a ciclului se mai interpun în dublul helix al ADN cu inhibarea acestuia. **Doxorubicin** *(Adriamicin, Adriblastin)* conține structura tetrahidro-naftacen-chinonică legată de daunosamină un amino-piranozid specific. Se folosește în toate formele de carcinom, limfom, sarcom.



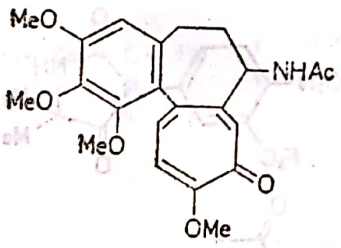
Zorubicin *(Rubidazon)* are carbonilul acetic transformat în hidrazonă prin semisinteză. **Daunorubicina** *(Rubomycin, Cerubidin)* și **Idarubicin** *(Idamicin)* sunt lipsite de OH acetic, **Epirubicina** *(Farmorubicin)* are inversată configurația C^4 glucozidic. În **Aclarubicin** *(Aclaplastin)* în *10* este legat un triglucozid și apar câteva modificări ale substanțelor naftacenului. **Dactinomicin** *(Actinomicin, Cosmegen)* este un antibiotic hibrid dibenzoxazinic cu două cicluri pentapeptidice grefate pe cele două nuclee

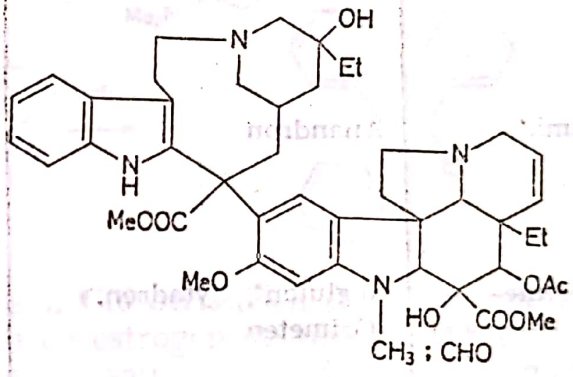
benzo, iar **Bleomicin** *(Blenoxan)* este un amestec de mai multe glicopeptide (oligopeptid glicozilat). Alte antibiotice citostatice sunt **Mitomicin** *(Ameticin)* și **Plicamicin** *(Mitramicin)* cu structură benzochinonică și respectiv tetra-hidro-antracenică poliglicozilate. Toate sunt produse naturale ale unor Streptomicete sau ale altor microorganisme înrudite.

Pe acest tipar s-au sintetizat antrachinone substituite, dintre care 5,8-dihidroxi-1,4-bis(hidroxietil-aminoetil-amino-) antrachinona are întrebuințare practică (**Mitoxantron,** *Novantron*).

6.10.4. ALCALOIZI

Din bulbii și semințele de Colchicum autumnale s-a separat un alcaloid tropolonic, folosit pentru proprietățile sale antigutoase: **Colchicin***. S-a dovedit un foarte bun mutagen în obținerea de mutanți ai plantelor și microorganismelor. Bazat pe această proprietate se folosește ca citostatic. Din droga uscată și pulverizată, alcaloidul se extrage cu alcool, se aduce la sec și cu acid tartric în fază apoasă se solubilizează doar componenta alcaloidică din amestecul de produse extrase. Se mai extrag unele componente cu cloroform și cloroform/eter de petrol și apoi se recristalizează colchicina din acetat de etil.





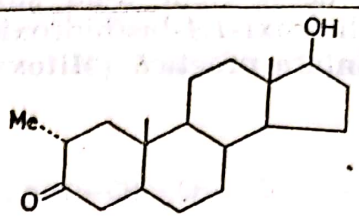
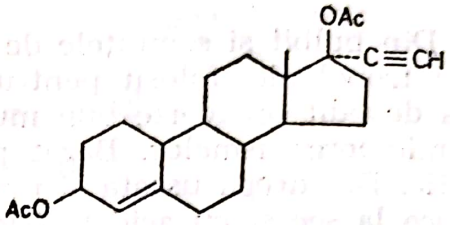
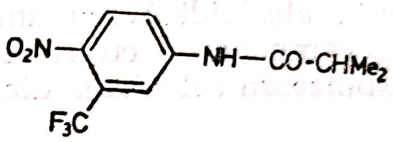
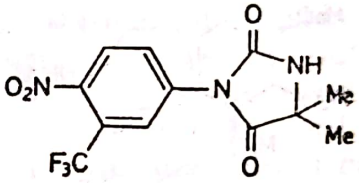
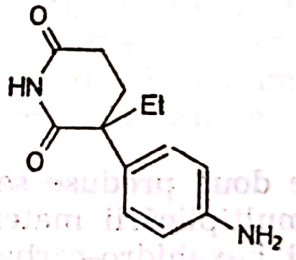
Alte două produse se extrag din Vinca rosea și sunt toxici prin blocarea multiplicării materialului nuclear. În **Vinblastin** *(Velbe)* apare un N-metil hexahidro-carbazolic, iar în **Vincristin** acesta se transformă în formil. Se poate considera o structură simetrică care rezultă în plantă din aceiași precursori. Se administrează i.v. clorhidratul lor în leucemie, alte limfoame, tumori solide. Toxicitatea nu permite o administrare mai frecventă decât la o săptămână, de obicei o dată pe lună. Un al treilea alcaloid **Vindesin** *(Eldisin)* se obține prin semisinteză din Vinblastin cu soluție amoniacală, când gruparea esterică a nucleului hexahidro-carbazolic se transformă în amidă.

6.10.5. HORMONI

În cancerul organelor sexuale și de prostată este justificată represarea funcționării acestora cu hormonii celuilalt sex, în cancerul de prostată cu estrogeni (**Dietilstilbestrol,** *Dienestrol,* **Estramustin, Fosfestrol, Estradiol**), în carcinomul mamar cu antiestrogeni (**Tamoxifen**) și androgeni (**Drostanolon**). Se mai folosesc antiandrogeni ca paleativ în cancerul

Scanned with OKEN Scanner

Citostatice în hormonoterapie

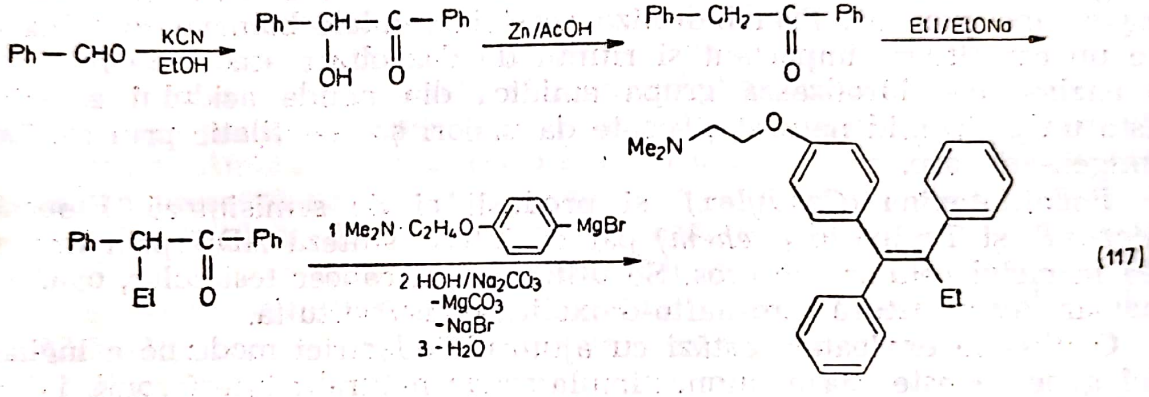
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
Drostanolon	Permastril	
Etinodiol	Lutometrodiol, Demulen	
Flutamid	Eulexin, Fugerel	
Nilutamid	Anandron	
Aminoglutetimid	Rogluten*, Cytadren, Orimeten	
Triptorelin	Decapeptyl, *6D*-Trp-LHRH	
H-*5*-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tir-*D*-Trp——Leu-Arg-Pro-Gli-NH_2		
Leuprorelin	Lucrin, Lupron	
H-*5*-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tir-*D*-Leu-Leu-Arg-Pro ———NHEt*		
Buserelin	Suprefact	
H-*5*-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tir-*D*-Ser-Leu-Arg-Pro ———NHEt* (*1,1*diMe Et)		
Goserelin	Zolodex	
H-*5*-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tir-*D*-Ser-Leu-Arg-Pro ———NH—NH—CO—NH_2 (t-Bu)		

* element artificial (în LHRH în poziția 6 este Gli).

Scanned with OKEN Scanner

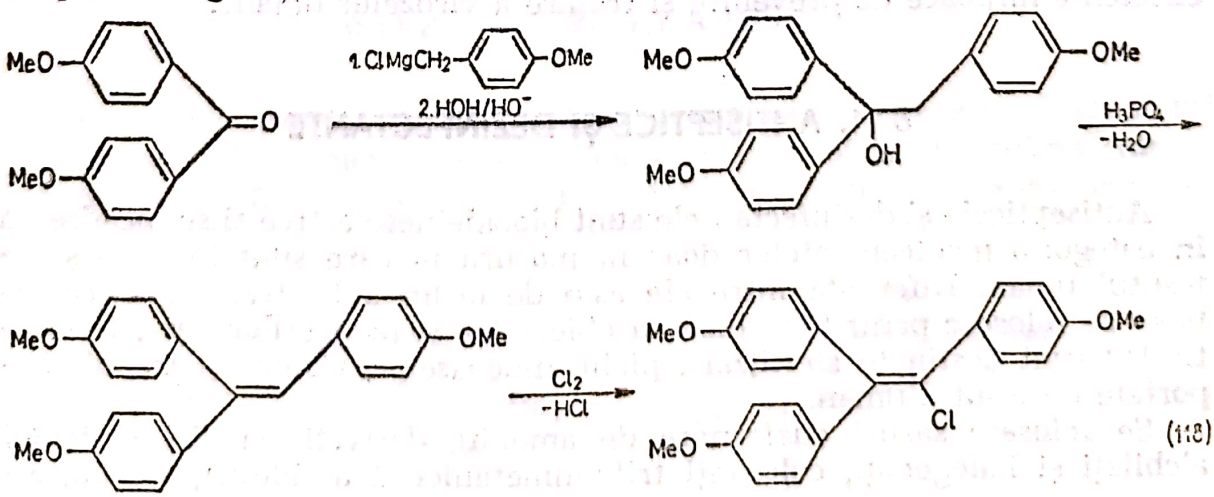
de prostată (**Cyproteron, Flutamid, Nilutamid**), progestageni în cancerul de sân (**Medroxiprogesterona, Gestonoron, Etinodiol, Noretisteron**) și antisteroizi (**Aminoglutetimida**). Pentru punerea în repaus a gonadelor se blochează competitiv, hormonul hipotalamic eliberator de gonadotrofină (LHRH) cu un analog de sinteză ca **Triptorelin, Leuprorelin, Buserelin, Goserelin.** În tabelul 6.15 se dă structura acestor produse, care nu sunt prezentate în capitolul final de hormoni sexuali (cap. 8.3).

Tamoxifen (117, *Tamoneprin**) este un antiestrogen și se folosește în adenocarcinomul de sân și în metastaze la femei. Blochează receptorii estrogenici pentru 7—14 zile. Se folosește și la nefertilitate anovulatorie. Se obține din benzoină. O reducere energică a acesteia cu Zn/AcOH la 100°C conduce la eliminarea reductivă a grupei hidroxilice. Noua cetonă poate fi alchilată cu EtI/EtONa în mediu alcoolic sau toluenic. În mediu anhidru, cetona reacționează cu bromura de arilmagneziu obținută din brom-derivat, șpan de magneziu activat cu $HgCl_2$ în eter la reflux. După hidroliza în mediu de carbonat-alcalin rezultă alcoolul. Acesta se deshidratează termic prin încălzire cu $KHSO_4$, când dă (Z) *1*-etil-*1,2*-difenil-2-(*p*-dimetilamino-etiloxi-fenil)-etenă. Se condiționează sub formă de citrat:



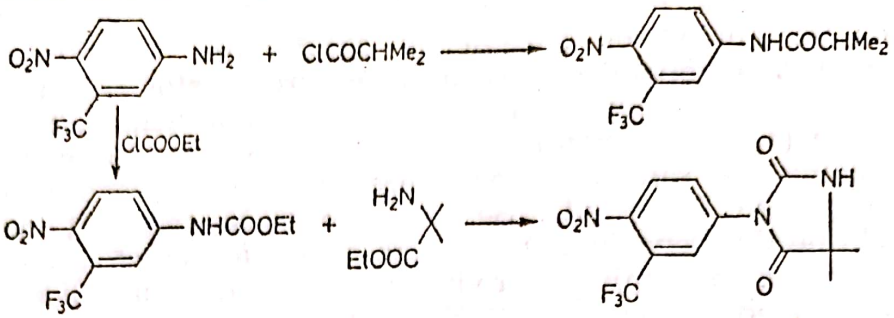
(117)

Prin aceeași metodă se obține și **Clorotrianisen** (118,*Clanisen**, *TACE*) căruia i se preferă astăzi calitatea de estrogen de sinteză. Dimetoxibenzofenona obținută din fosgen și anisol, sau prin oxidarea diaril-metanului cu PbO_2 reacționează în mediu eteric cu compusul Grignard, iar masa de reacție se tratează lent cu soluție de carbonat alcalin. Se filtrează $MgCO_3$ și se extrage carbinolul. Alcoolul se deshidratează cu H_3PO_4 concentrat tehnic (85%) și alchena rezultată se clorurează în CCl_4 cu clor gazos:



(118)

Obținerea antiandrogenilor amidici se realizează ușor pe baza 3-trifluormetil-4-nitroanilinei. Aceasta se acilează cu clorura izobutirică. Obținerea aminei este însă o problemă tehnică mai delicată.



6.10.6. ALTE CITOSTATICE

Asparaginaza *(Kidrolase, Elspar)* se administrează în leucemiile asparagin-dependente, când celulele bolnave au nevoie de mari cantități de asparagină exogenă. Prin hidroliza acesteia celulele bolnave sunt lipsite de un constituent important și ritmul de dezvoltare scade. Se folosește o enzimă ce hidrolizează grupa amidică din amida acidului aspartic. Este un polipeptid natural și poate da uneori șoc anafilatic prin conflict antigen-anticorp.

Podofilotoxina *(Condylox)* și produșii ei de semisinteză **Etoposid** *(Vepesid)* și **Teniposid** *(Vehem)* par să inhibe sinteza ADN prin inserarea în ciclul celular canceros. Se utilizează în cancer testicular, ovarian, mamar. Au structură furo-nafto-dioxolică polisubstituită.

O direcție exploatată astăzi cu ajutorul industriei moderne a ingineriei genetice este cea a imunostimulatorilor naturali: interferonii, interleukinele și factorul de stimulare a granulocitelor. Se folosesc interferonii α_{2a}*(Roferon)*, α_{2b}*(Introna)*, α_{2c}*(Berofor)*, β*(Fiblaferon)*, γ*(Polyferon)*, interleukina 2 *(Proleukin)* și factorul de stimulare a granulocitelor *(Neupogen)*. Sunt polipeptide specific umane cu 170—177 de amino-acizi, care stimulează posibilitățile de apărare ale organismului. Se obțin prin biosinteză cu microorganisme manipulate genetic în sensul sintezei unui asemenea polipeptid. Se administrează împreună cu alte tipuri de chimioterapice citostatice. Interferonii sunt auxiliari în terapia cancerului, dar excelente mijloace de prevenire și tratare a virozelor umane.

6.11. ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE

Antisepticele și dezinfectantele sunt biocide neselective și se încadrează în categoria medicamentelor doar în măsura în care sunt tolerate și de țesutul uman. Diferența între ele este de ordin aplicativ: „dezinfectantele" se folosesc pentru sterilizarea obiectelor și încăperilor, iar „antisepticele" sunt destinate sterilizării pielii, mucoaselor, rănilor și trebuie suportate de țesutul uman.

Se folosesc săruri cuaternare de amoniu, derivați fenolici și fenoli alchilați și halogenați, coloranți trifenilmetanici și acridinici, alcooli, al-

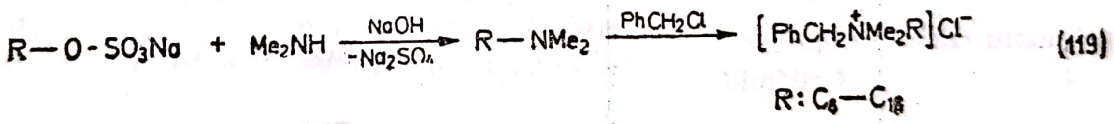
Scanned with OKEN Scanner

dehide, acizi, compușii de Hg, Bi, Ag etc. De cele mai multe ori se condiționează împreună derivați din mai multe clase funcționale. Numărul preparatelor este imens și cel al principiilor active foarte mare.

6.11.1. SĂRURI CUATERNARE DE AMONIU

Detergenții cationici sunt foarte buni antiseptici chiar în concentrații reduse. Prin sarcinile pozitive blochează centrii anionici ai proteinelor de constituție și enzimelor microorganismelor denaturându-le. Conțin un alchil C_8—C_{18} grefat prin cuaternizare la o amină terțiară sau azot heterociclic (tab. 6.16). Se livrează ca substanță activă sau soluții apoase. În diluții foarte mari se pot folosi pentru mucoase. Sunt activi în pitiriazisul pielii capului (mătreață). În concentrații prea mari produc eritem și cojirea pielii.

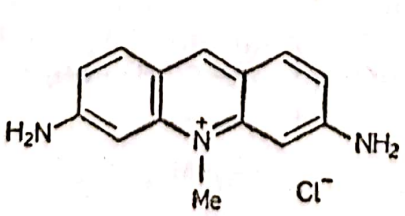
Se obțin pe calea clasică a cuaternizării aminelor terțiare. Clorura de **Benzalconiu** (119, *Dezinfectant cationic**) se obține prin cuaternizarea cu clorură de benzil a aminei terțiare (alchil-dimetil-amină) la 70°C în fază apoasă într-o reacție exotermă. Cele două faze sunt hidrofuge, dar după pornirea reacției, cu primele cantități de detergent, totul se emulsionează și reacția poate fi ținută sub control. Se lucrează cu cantități minime de apă pentru a putea livra produsul ca soluție omogenă fără altă concentrare. Amina terțiară rezultă la reacția alchil-sulfatului în fază apoasă în prezență de NaOH cu dimetilamină în exces. Reacția decurge bine la 150°C/10 at. La răcire se decantează și se separă soluția apoasă de Na_2SO_4 și amina trece la purificare. Prin distilare la presiune atmosferică se recuperează dimetil-amina, care se recirculă, apoi la 200—220°C/5—10 torr se colectează amina terțiară eliberată de urmele de alcool gras din alchil-sulfatul folosit. La temperaturi până la 250°C descompunerile termice sunt minime. Randamentul e de circa 85% pentru obținerea aminei terțiare și cantitativ la cuaternizare.

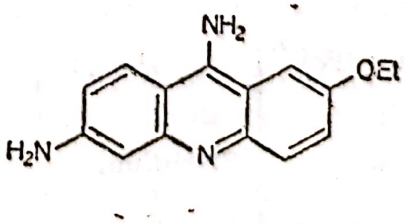


(119)

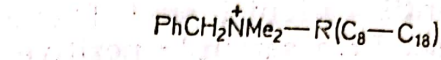
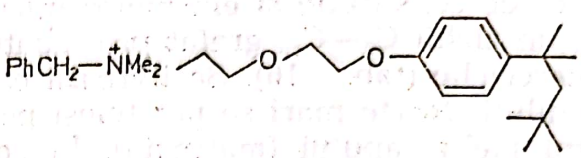
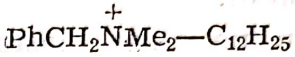
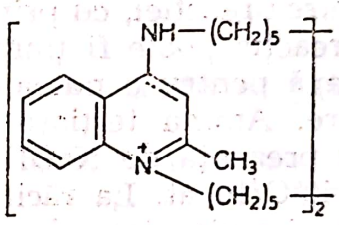
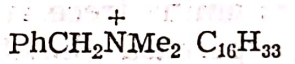
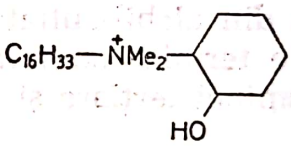
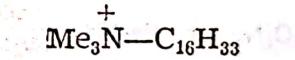
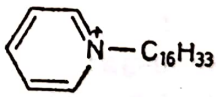
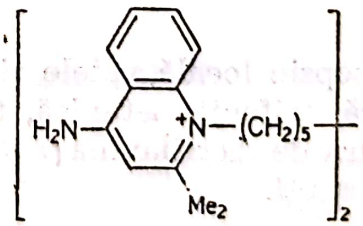
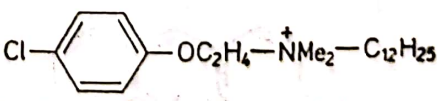
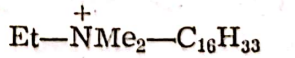
6.11.2. COLORANȚI ANTISEPTICI

În asepsie locală, piele și plăgi, se folosesc coloranți cu structură acridinică, trifenil-metanică, tiazinică și chiar azoică. Din prima categorie clorura de **Acriflavină** *(Panflavin)* și **Etacridin** *(Rivanol)* sunt compușii mai cunoscuți.



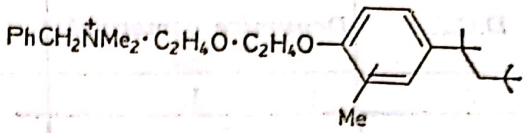
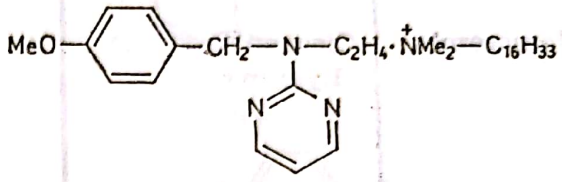
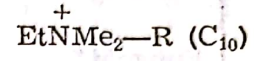


Săruri cuaternare de amoniu antiseptice

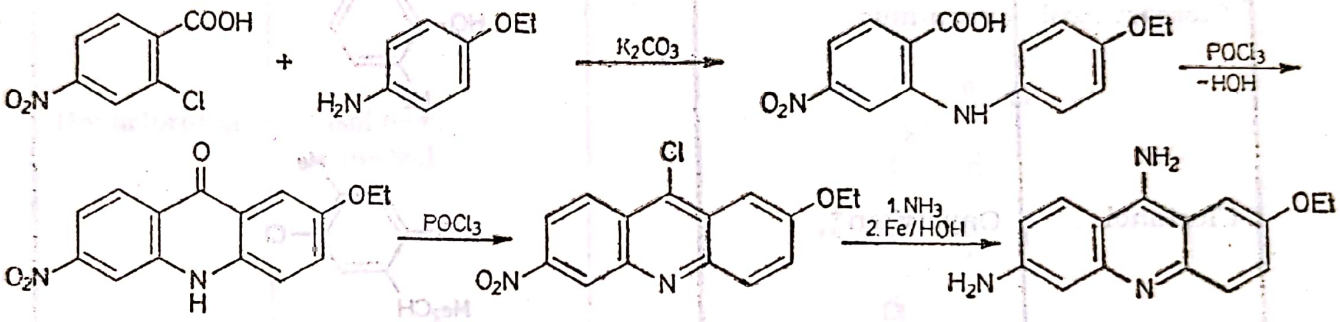
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Benzalconiu (Cl)	Dezinfectant cationic* Quartamon	
Benzetoniu (Cl)	Manusept, Mediosept	
Benzododeciniu (Cl)	Azulene+, Sedacollyr+	
Benzoxoniu (Cl)	Myxal+, Includal+	
Bisdequaliniu (Cl)	Lensch+, Salvizol+	
Cetalconiu (Br)	Baktoniu	
Cethexoniu (Cl)	Biocidan	
Cetrimoniu (Br)	Cetavlon, Cetrimid	
Cetilpiridiniu (Br)	Bromocet*, Fungoid+	
Dequaliniu (Cl)	Decaderm*+, Codecam*+	
Dodecloniu (Br)	Sedorrhoid+	
Mecetroniu ($EtSO_4$)	Sterillium+	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.16. (continuare)

0	1	2
Metilbenzetoniu (Cl)	Magocrus+	
Tonzoniu (Br)	Colymycin+	
—	Cetylcid+	

Construirea ciclului acridinic se face prin ciclizarea *o*-carboxi-diarilaminei corespunzătoare. Prin transformarea în clor-derivat și aminare rezultă Etacridina galbenă, mult folosită în dermatologie și mica chirurgie:



Pentru obținerea coloranților bazici **Metilviolet** *(Antiseptique+)*, clorură de **Metil-rosanilină** *(Violet de gențiană, Cristalviolet)*, **Fucsină** *(Castellani)*, **Eosină**, Clorură de **Metiltionină** *(Albastru de metilen)* și **Tripan albastru** *(Parkipan)*, se folosesc metodele clasice ale chimiei coloranților trifenil-metanici și respectiv al bisazoicilor simetrici.

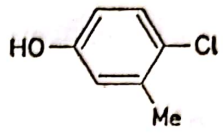
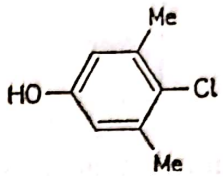
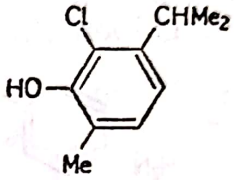
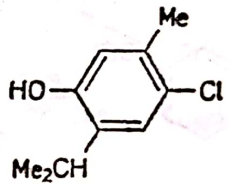
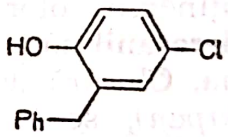
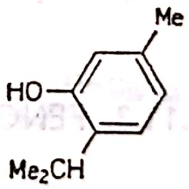
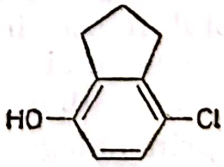
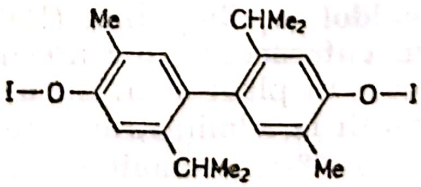
6.11.3. FENOLI, HALOFENOLI ȘI DERIVAȚII LOR

Formează o clasă masivă de dezinfectanți și antiseptice (tab. 6.17). Față de fenolul folosit inițial în asepsia mâinilor chirurgilor, produsele folosite astăzi sunt mai active și mai puțin acide. Se procedează la alchilarea și halogenarea diverșilor compuși fenolici.

Se obțin prin halogenare standard a structurilor aromatice. Dintre cele mai active bactericide și amebicide sunt dihalo-oxi-chinolinele. **Clorquinaldol** și **Clioquinol** (120) sunt mult folosiți în sterilizarea intestinală, în enterocolite, dizenterii bacilare și amebiene, candidoză și giardioză, local în plăgi și în micoze. Sunt mai greu suportate de ficat și se cer precauții la administrare orală.

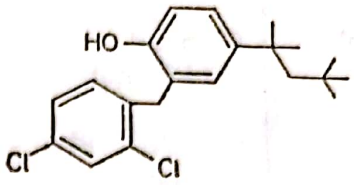
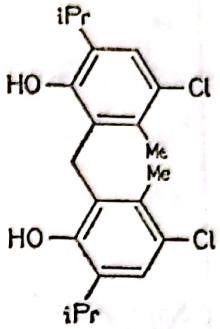
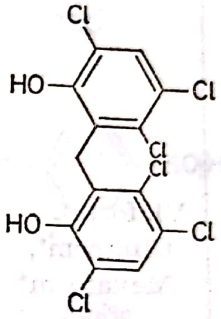
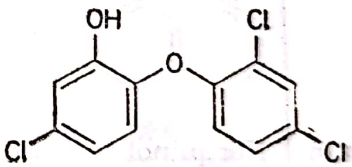
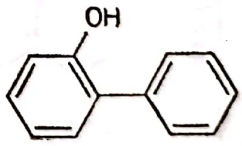
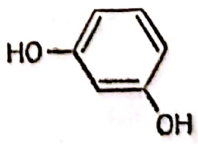
Structura *8*-oxichinolinică se realizează prin condensare Skrap din *o*-aminofenol. Se hidrolizează *o*-nitroclorbenzenul cu NaOH 5% la 140°C

Antiseptice fenolice şi înrudite

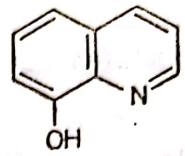
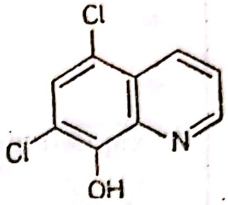
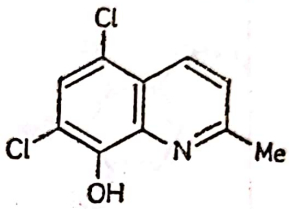
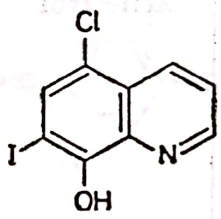
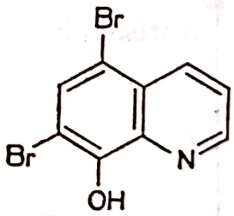
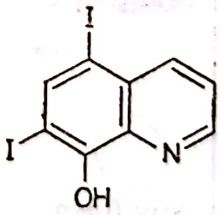
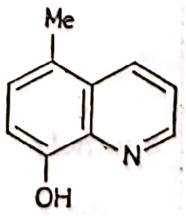
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Clorocrezol	Cicatryl+, Lysolin+	
Cloroxilenol	Fungoid+, Bacillatox+	
Clorcarvacrol	Para-muc	
Clortimol	Onymyken+	
Clorofen	Frekaderm, Helipur	
Timol		
Clorindanol	Poly-gynaedron+	
Iodotimol	Erythemyl+	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.17. (continuare)

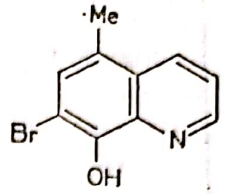
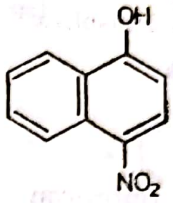
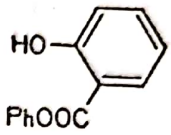
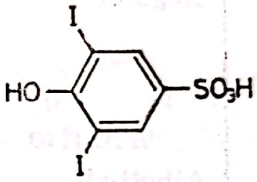
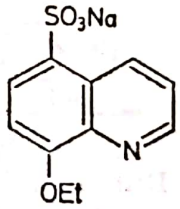
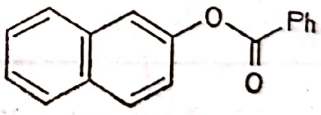
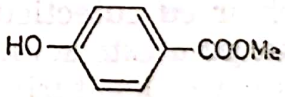
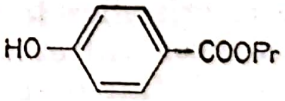
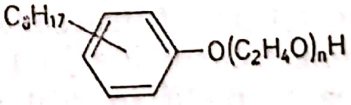
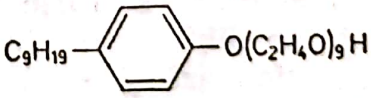
0	1	2
Clofoctol	Octofen	
Biclotimol	Hexapneumin+	
Hexaclorofen	Phisohex+, Acnestrol	
Triclosan	Rutisept+	
Bifenilol	Manusept	
Bibrocatol	Noviform,	
Rezorcina	Synthol+	

Scanned with OKEN Scanner

0	1	2
Oxiquinol	Chinosol, Chinolinol	
Cloroxin	Capitrol+	
Clorquinaldol	Saprosan*	
Clioquinol	Vioform*, Cifoform*, Mexaform*	
Broxiquinolin	Norquinol	
Diiodohidroxi-quinolin	Diquinol, Ydoxin	
Tilliquinol	Intetrix+	

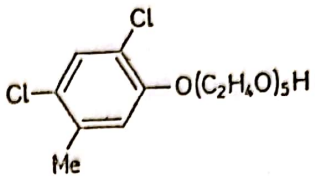
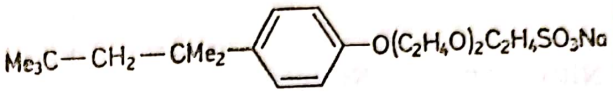
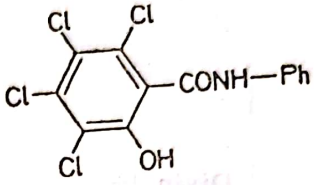
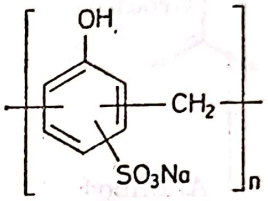
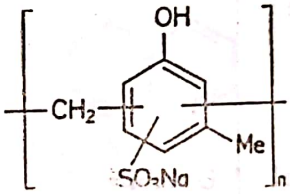
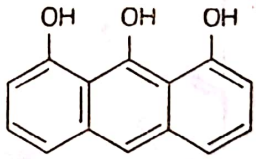
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.17. (continuare)

0	1	2
Tilbroquinol	Intetrix+	
Nitroxolin	Nicene	
Salol	Divinal+, Urodil+	
Acid sozoiodolic	Animbo+	
Actinoquinol	Uvicol+	
Benzonaftol	Spasmocarbin+	
Metilparaben	Nisaseptol+	
Propilparaben	Nipagin, Nipasol	
Octoxinol	Igepal	
Nonoxinol 9	Septozol	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.17. (continuare)

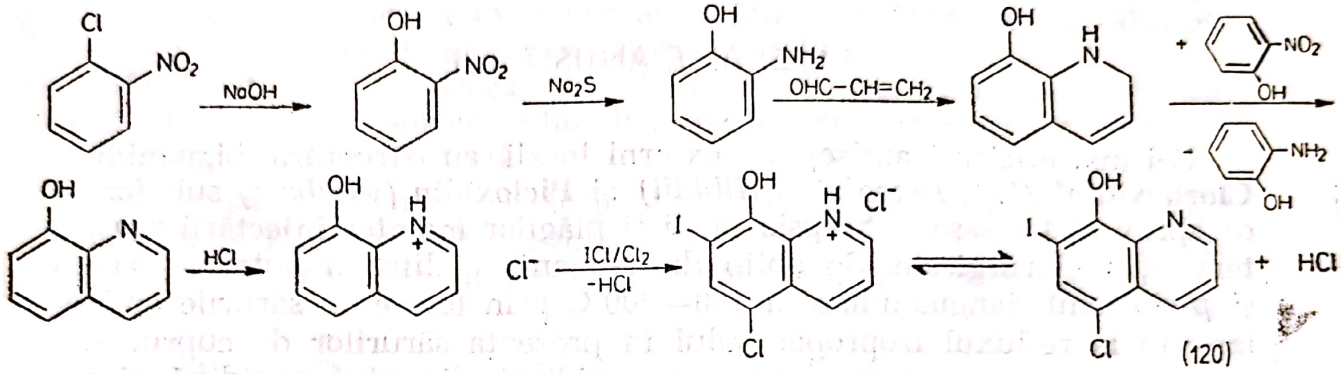
0	1	2
—	Fongeryl+	
Entsufon	Phisohex+	
Tetraclor-salicil-anilida	Impregon	
Negatol	Negatol	
Policresol-sulfonas	Albothyl	
Ditranol	Dithrasis, Anthrederm	

în autoclavă. Când nu este disponibil produsul pur se poate lucra cu cel tehnic sau chiar cu eutecticul *o/p*. Rezultă un amestec de nitrofenoli, din care izomerul *para* este solubil în apă acidulată, iar izomerul *orto* aproape insolubil din cauza legăturii interne de hidrogen. Se poate antrena cu vaporii de apă și cristaliza la răcire. *p*-Nitro-fenolul nu-și găsește aplicații care să justifice concentrarea soluțiilor antrenate. Prin reducerea cu sulfură de sodiu, la 80°C, într-o reacție exotermă până la dispariția culorii galben-roșie a nitro-derivatului, apoi precipitare la 25°C prin salefiere acidulantă cu NH_4Cl, filtrarea și spălarea precipitatului până la neutru rezultă *o*-amino-fenol 98% cu randament de circa 80%. Se condensează cu acroleina formată in situ din glicerină și acid sulfuric la 70°C. La introducerea acidului sulfuric într-o suspensie de *o*-amino-fenol și glicerină se obține dihidrochinolina. Oxidarea se realizează cu *o*-nitro-fenol care apoi reacționează și excesul este antrenat cu vaporii de apă la temperatura de reacție de 140°C. Prin neutralizarea masei diluate cu apă

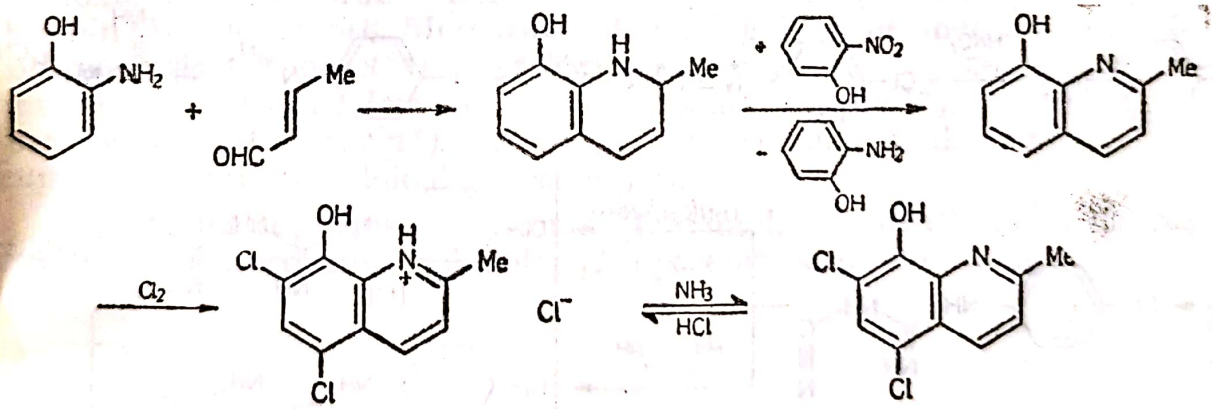
Scanned with OKEN Scanner

și gheață precipită rășinile la *p*H=3 și oxichinolina se transformă în sulfatul solubil. La *p*H=7 se insolubilizează *8*-oxichinolina (solubilă și în mediu acid și în cel bazic).

Produsul purificat prin antrenare cu abur se transformă în clorhidrat, prin aceasta protejând de substituție heterociclul și solubilizând produsul în apă. Cu I_2 și barbotare de clor gazos în soluție clorhidrică rezultă clorura de iod, care permite valorificarea integrală a iodului metalic destinat iodurării. La amestecarea celor două soluții precipită clorhidratul 7-iod-5-clor-*8*-oxichinolinei. Conținutul mic de halogen liber se distruge cu $NaHSO_3$ după diluarea cu apă a suspensiei de clorhidrat, când echilibrul se deplasează spre chinolina liberă *(Vioform)*.



Într-o manieră similară dar cu aldehida crotonică rezultă **Clorquinaldol** *(Saprosan)*. Condensarea la 110°C cu un mic exces de aldehidă, oxidarea cu *o*-nitrofenol și clorurarea în soluție clorhidrică, la 0°C, dă diclorderivatul:

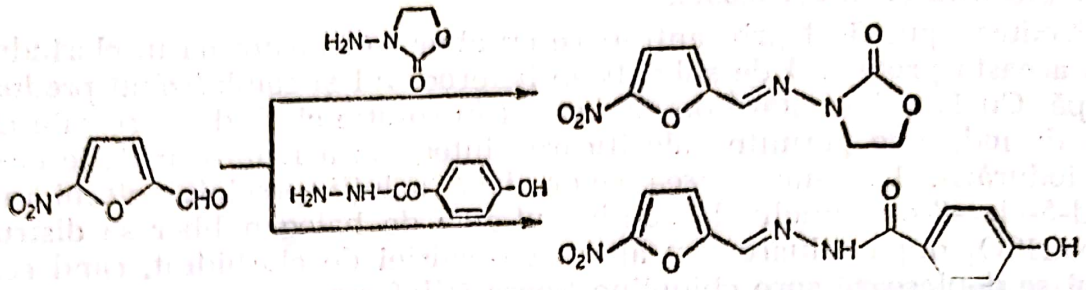


6.11.4. ANTISEPTICE NITROFURANICE

Se folosesc pentru sterilizarea tubului digestiv. Fac parte din aceeași clasă structurală cu Nitrofurantoin*, dar nu se limitează la spectrul antibacterian. **Furazolidon*** *(Furoxon)* este un antiseptic activ și față de Trichomonas, Giardia, Entamoeba. Sunt însă mai greu tolerate de organism. Condensarea *5*-nitro-furfurolului cu *1*-amino-oxazolidin-*2*-onă are loc similar cu cea întâlnită la Nitrofurantoin. În mod similar rezultă **Nitrofural** *(Furacin)* la condensarea cu semicarbazidă, **Nifuroxazid** *(Ambatrol, Panfurex)* din *p*-hidroxibenzoil-hidrazidă, și **Nifurzid** *(Ricriden)* la con-

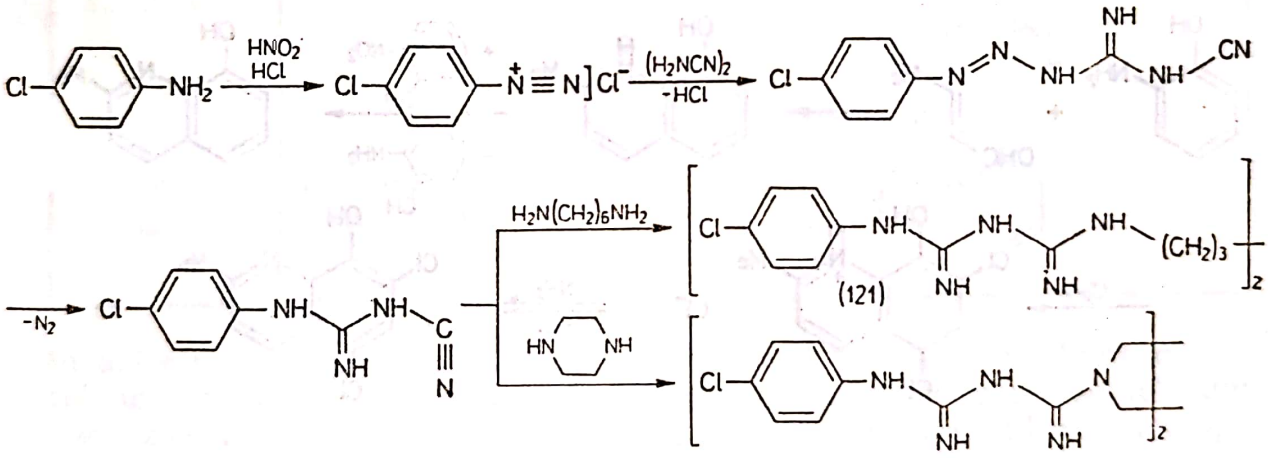
Scanned with OKEN Scanner

densare crotonică cu acetaldehida și apoi cu hidrazida acidului 5-nitro-tiofen-2-carboxilic.



6.11.5. ALTE ANTISEPTICE

Cei mai eficienți antiseptici externi locali au structură biguanidică. **Clorhexidin*** (121, *Betagin**+, *Hibidil)* și **Picloxidin** *(Vitabact)* sub formă de spray se folosesc în asepsia pielii și plăgilor înaintea injectării sau intervenției chirurgicale. Se obțin dintr-o amină alifatică puternic bazică și *p*-clorfenil-cianguanidină la 180—200°C prin topire cu sărurile aminelor sau la refluxul izopropanolului în prezența sărurilor de cupru. Mai complicată este obținerea aril-cianguanidinei din cianguanidină și un diazoderivat prin intermediul unei azo-amine foarte instabile. Aceasta se filtrează și apoi se descompune controlat în etoxietanol la tratare cu HCl. Condensarea acestei aril-cianguanidine cu hexametilendiamină dă Clorhexidin, iar cu piperazină rezultă Picloxidin. Aceasta din urmă

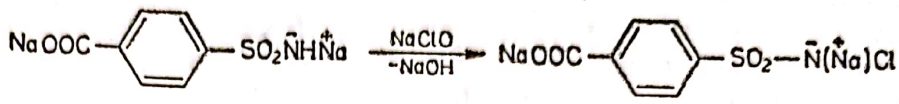


are o acțiune iritantă mai mică asupra mucoaselor și se poate folosi și în oftalmologie.

Tot pentru uz extern se folosesc *derivații cu caracter oxidant:* soluția diluată de perhidrol, soluție alcoolică de iod, cloraminele. Pentru protejarea plăgilor se folosește complexul iodului cu amidon hidrolizat și reticulat cu epiclorhidrină (**Cadexomer-iodid**, *Iodosorb)* sau cu polivinil-pirolidonă (**Polividoniod**, *Betadin, Betaseptic).* Pentru dezinfecția locurilor umede se folosește N-clor-benzensulfonamida sodică *(Clorogeniu, Cloramina B),* derivatul similar toluenic (**Tosilcloramid sodium,** *Clorina, Cloramina T*) și de acid benzoic (**Monalazon disodium,** *Halazon, Malun*). Aces-

Scanned with OKEN Scanner

tea rezultă la tratarea cu hipoclorit a sulfonamidelor corespunzătoare în mediu alcalin:

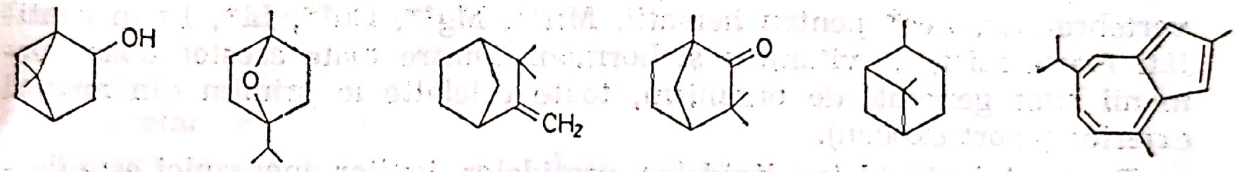


Derivați la fel de activi sunt aldehidele alifatice. Pentru asepsia tubului digestiv se folosește formaldehida *(Lysoform)*, hexametilen-tetramina *(Metenamin, Septovag⁺*)*, glioxalul, aldehida glutarică *(Sekumatic, Cetylcid⁺)*, paraformaldehida *(Gynescal,* **Trioximetilen**), **Pentantial** *(Cidex)* etc.

Acțiunea dezinfectantă a alcoolilor îi face foarte folosiți în condiționarea medicamentelor și în soluții antiseptice. Se folosește mai ales etanolul (spirt sanitar) în Europa și izopropanolul în S.U.A.

Mai mulți acizi au aceeași întrebuințare. Se aplică acidul boric, salicilic, ditiosalicilic, sorbic, glioxilic, *p*-hidroxicinamic, întotdeauna în amestec cu alți dezinfectanți.

Efecte slabe au derivații terpenici. Mirosul plăcut face să se folosească mult în loțiuni: borneol, cineol-gomenol-eucaliptol, camfen, fencon, pinen și azulen în specialități ca *Rowachol, Rowatinex* etc.



Toxicitatea mare a unor ioni metalici permite aplicarea unor forme cu toxicitate ameliorată. Astfel, se folosesc derivați mercurici ca: **Merbromin** *(Mercurocrom),* **Mercurobutol, oxid galben de mercur, borat fenil-mercuric** *(Fenosept⁺*),* **acetat fenil-mercuric** *(Merfen),* derivați **bismutici** ca **subgalat** *(Hemorsal⁺)* **oxiiodogalat** *(Anusol⁺),* **subnitrat, tribromfenolat** *(Medicrucin⁺).* Se mai utilizează sulfatul de cupru *(Metacuprol⁺)* și argintul coloidal *(Neocolargol).*

Se mai folosește gudronsulfonat (**Ichtamol,** *Cutaden**), făina de roșcove *(Arobon),* propolisul albinelor *(Proposept*)* și multe altele.

7.

VITAMINE

Vitaminele și hormonii sunt substanțe care în cantități foarte mici îndeplinesc în organismul animal funcții vitale specifice. Funcționarea normală și dezvoltarea organismului este asigurată de disponibilitatea de glucide, care au rol energetic, de aminoacizi și proteine, care au un rol însemnat în constituție, de ioni anorganici Na^+, K^+, Cl^- necesar lichidelor intra- și extracelulare, de Ca^{2+} și PO_4^{3-} necesari construcției scheletului vertebratelor, Fe^{3+} pentru hematii, Mn^{2+}, Mg^{2+}, Cu^{2+}, Li^+, I^- în cantități foarte mici, de vitamine și hormoni. Dintre toate acestea doar hormonii sunt generați de organism, toate celelalte le primim din mediul exterior (aport exogen).

Dacă rolul glucidelor, lipidelor, protidelor, ionilor anorganici este destul de clar astăzi, nu același lucru se poate spune despre acțiunea hormonilor și vitaminelor, cărora nu li se cunoaște suficient modul și locul de acțiune, ci doar efectele carenței lor în organism.

Procesele biochimice, extrem de multe și diferite, sunt de natură enzimatică. Enzimele sunt catalizatori specifici și eficienți, de origine polipeptidică. Ele fixează substratul ce urmează să fie transformat chimic și îl activează. Reacția chimică are loc cu ajutorul unei coenzime, ce joacă rol de reactant, în constituția căreia intră vitamina. Un proces biochimic decurge după următoarea schemă:

$$E+S \rightarrow E\cdot S \xrightarrow[-Co']{+Co} E\cdot S' \rightarrow E+S'$$

$$Co'+R \longrightarrow Co+R'$$

unde E, S, Co, R sunt enzima, substratul de modificat, coenzima-reactant și reactantul de refacere a capacității reactive a coenzimei, iar S′, Co′ și R′ sunt substratul, coenzima și reactantul de refacere modificați.

Coenzimele sunt mai puțin specifice, pot acționa în mai multe procese enzimatice asupra diverselor substraturi activate fiecare de enzima sa specifică. De exemplu, factorul anhidro-citrovorum rezultat din acidul pteroilglutamic este responsabil de grefarea grupelor: metil, metilen, metilol, metin la atomii de carbon, azot, oxigen și sulf.

Până în prezent se cunosc circa 20 de vitamine, dar nu pentru toate este clar modul de acțiune. Sunt cunoscute însă efectele insuficienței lor în organism, manifestate ca „avitaminoze“. Aceste afecțiuni sunt ușor

Scanned with OKEN Scanner

de eliminat prin administrare de vitamine sau alimente bogate în vitamine.

În mod normal necesarul de vitamine este asigurat de un regim alimentar echilibrat. În cazul unor regimuri alimentare unilaterale apar avitaminozele: populațiile asiatice, care se hrăneau doar cu orez decorticat, se îmbolnăveau de beri-beri (avitaminoză B_1), marinarii și exploratorii zonelor arctice, care se hrăneau doar cu carne conservată, fără un aport de vegetale în alimentație erau afectați de scorbut (avitaminoză C), iar în sud-estul Europei, unde populația se hrănea mai ales cu porumb, bântuia pelagra (avitaminoza PP).

Vitaminele sunt denumite astăzi prin literele alfabetului (A, B_1, K, C etc.) prin efectele lor (vitamina antixeroftalmică, anevrina, vitamina de coagulare, acid ascorbic etc.) sau unele denumiri tradiționale (Retinol, Tiamină etc.).

Diversitatea structurală și particularitatea acțiunii fac improprie o sistematizare a vitaminelor. Doar din punct de vedere al solubilității vitaminele se împart în liposolubile (A, D, E, K) și solubile în apă (Complexul B și C).

Cantitățile de vitamine necesare sunt foarte mici. Cantitatea minimă de substanță care administrată animalelor de experiență face să dispară fenomenul de avitaminoză se numește unitate internațională a respectivei vitamine. UI se măsoară în μg și se exprimă în una din formele comerciale stabile. De exemplu, pentru vitamina A: UI=0,3 γ retinol sau 0,34 γ acetat de retinol.

Se vor studia în continuare doar câteva vitamine, care au aplicații clinice.

7.1. VITAMINE A

Din grăsimi animale și din uleiul de pește a fost separată în 1915 vitamina A, descoperire urmată de evidențierea proprietăților similare la o largă serie de produse structural asemănătoare, pe care astăzi le cunoaștem sub denumirea de vitamine A sau provitamine A.

Carența sau lipsa vitaminelor A în organism produce tulburări oftalmice: nictalopie (bolnavul nu vede noaptea) sau, mai grav, xeroftalmie (uscarea și chiar cheratinizarea conjunctivei și țesutului ocular).

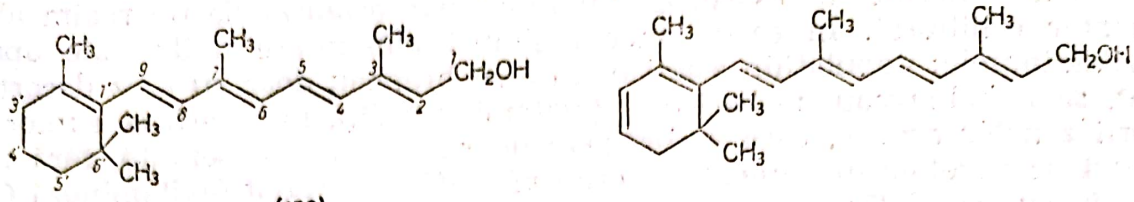
Se găsesc doar în organismele animale, în ficat, lapte, unt, ouă. Când alimentația este deficitară prin lipsa produselor de origine animală apar aceste afecțiuni oculare. S-au cunoscut, mai ales, la sclavii plantațiilor braziliene și la credincioșii ruși în timpul postului mare, îndeosebi la copii.

Joacă un rol important în procesul vizual, mai ales în perceperea imaginilor slab luminate și a celor colorate, de asemenea în metabolismul celulelor epiteliale, în stimularea creșterii în înălțime (un metabolit al vitaminei A) și în metabolismul hormonilor steroizi și corticoizi.

În natură există mai multe substanțe cu acțiune antixeroftalmică: vitaminele A_1, A_2, A_a, provitaminele A etc. Prin biosinteză organismul sintetizează din diversele substraturi corespunzătoare (provitamine) vitaminele A. Cea mai importantă este A_1 (122, **Retinol**), nume sub care este

Scanned with OKEN Scanner

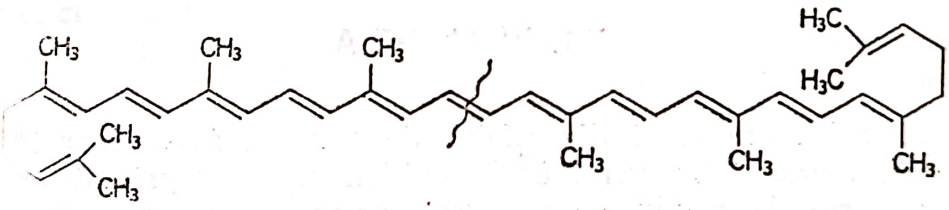
desemnat un alcool polienic conjugat, cu o structură ciclohexenică grefată pe un lanț cu secvențe izoprenice:



(122)

Retinolul este total-*trans*-3,7-dimetil-9(2′,6′,6′-trimetil-1′-ciclohexenil)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol. Vitamina A_2 diferă printr-o dublă legătură suplimentară (un ciclu 1′,3′-ciclohexadienic). Activitatea cea mai ridicată o are forma total-*trans*. Prin sinteze stereospecifice și prin separare din produse naturale s-au obținut numeroase alte substanțe cu acțiune fiziologică de vitamină A, dar activitate mai scăzută. Doar izomerii geometrici posibili sunt 16. Produsele de dehidrogenare a ciclului (A_2) sau oxidare a grupei alcoolice la una carbonilică *(Retinal)* întregesc seria vitaminelor A.

Carența de vitamină A poate fi satisfăcută și cu precursori ai vitaminei A, de tipul carotinoidelor. Acestea se găsesc în lumea vegetală și sunt responsabile de culoarea galben-roșie a unor fructe. Formal pot fi considerate două molecule de Retinal unite prin carbonilul din 1 (coadă la coadă). De exemplu, licopina din pătlăgelele roșii este o hidrocarbură liniară, cu masa moleculară aproape dublă față de vitamina A. Prin ciclizarea ei rezultă carotinele: α-carotina prin ciclizarea unei extremități, β-carotina prin ciclizarea ambelor, γ-carotina cu un nucleu conținând dubla legătură ciclohexenică în 2′, 3′.



Retinolul și Retinalul sunt carotinoide naturale rezultate doar in vivo, în organismul animal, la scindarea oxidativă a β-carotinei în două molecule identice.

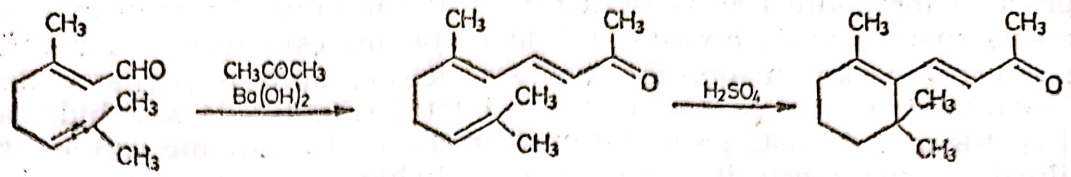
Inițial vitamina A s-a obținut pe cale extractivă din uleiul ficatului unor viețuitoare marine. Ulterior s-au pus la punct tehnologii de obținere prin semi-sinteză și chiar prin sinteză totală.

S-au industrializat două metode de obținere preluate din chimia carotinoidelor și adaptate la sinteza Retinol-ului: metoda aldehidei C_{14} și metoda ilidelor. În ambele, punctul de plecare este β-ionona.

β-Ionona este o terpenă ciclică cu miros de violete utilizată în parfumerie. Se obține din citral, o aldehidă dublu nesaturată cu zece atomi de carbon, principala componentă a uleiului ierbii de lemon (uneori chiar 75%), o plantă orientală folosită drept condiment în bucătăria chineză clasică (Cymbopogon flexuosus). În cataliză puternic bazică, citratul reacționează cu acetona pentru a da pseudo-ionona cu un randament de 65—70%. Aceasta sub acțiunea acidului sulfuric în mediu acetic sau eteric

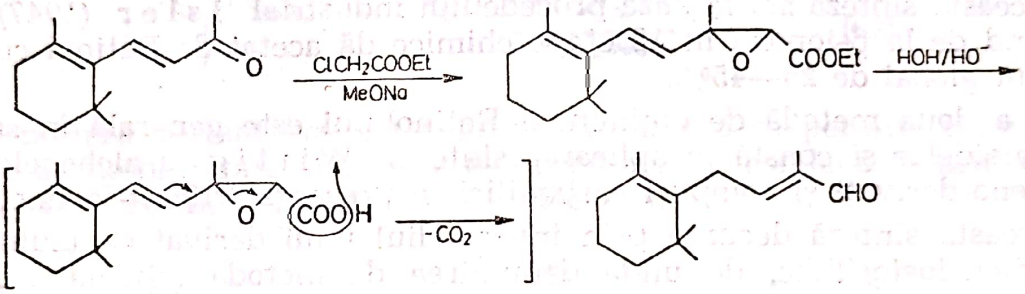
Scanned with OKEN Scanner

ciclizează cu formarea unui amestec de β-iononă și α-iononă în proporții 93%, respectiv 7%.

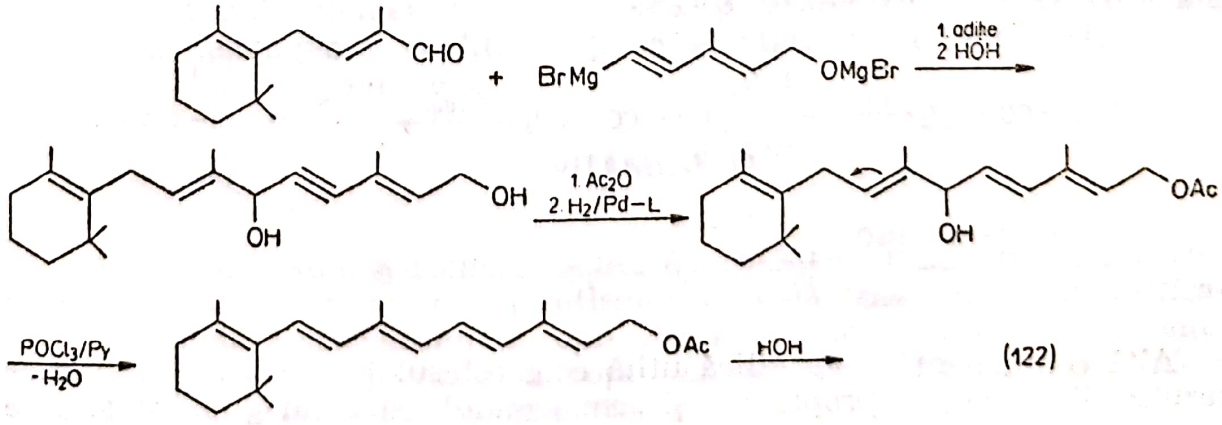


Separarea celor 2 ionone izomere (în α-iononă dubla legătură apare în 2′—3′) se bazează pe diferența de solubilitate a combinațiilor bisulfitice în saramură: precipită compusul bisulfitic al α-ononei. Prin încălzirea filtratului, compusul bisulfitic al β-ononei (instabil din cauza conjugării dublei legături carbonilice cu cea ciclohexenică) se descompune și cetona se volatilează, separându-se prin condensare destul de pură.

Aldehida C_{14} se obține prin reacția Darzens, care introduce un nou carbon carbonilic în β-iononă. Sub acțiunea catalitică a metoxidului de sodiu, la —10°C, esterul monocloracetic reacționează cu grupa carbonilică pentru a da un ester glicidic. Printr-o hidroliză alcalină acesta trece în acidul instabil care decarboxilează și se izomerizează cu formarea aldehidei C_{14} cu randament global de 80%.



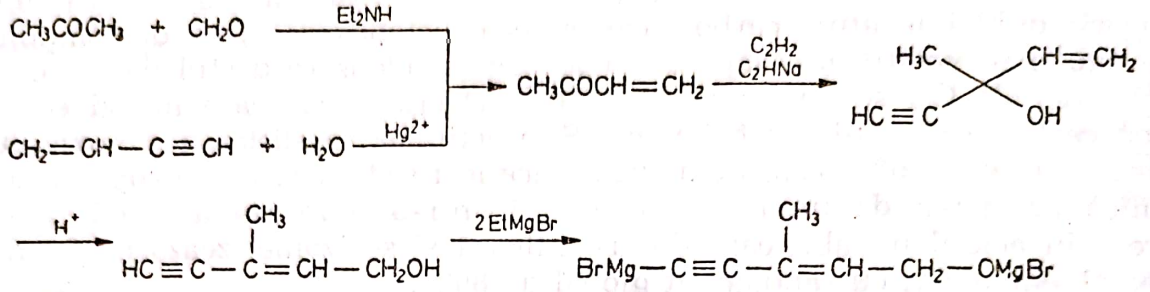
Scheletul vitaminelor A se formează prin reacția acestui intermediar important cu un compus organo-magnezian cu șase atomi de carbon, în eter, sub răcire, în atmosferă de azot. După hidroliza compusului de adiție rezultă un alcool acetilenic cu randament de 70—90%. Tripla legătură se hidrogenează selectiv după o monoacilare selectivă a hidroxilului terminal (protejare de acțiunea deshidratantă a $POCl_3$). În hidrogenarea catalitică se utilizează un catalizator de paladiu parțial otrăvit cu săruri de plumb (Pd—Pb/$CaCO_3$, catalizator Lindlar) care nu poate hidrogena dublele legături. Eliminarea hidroxilului din 6 se face prin tratare cu $POCl_3$ și piridină sau cu iod în solvent inert, când are loc concomi-



(122)

tent și transpoziția alilică ce restabilește conjugarea polienică neîntreruptă. Rezultă acetatul de Retinol care la hidroliză va da Retinol. Cum în practica terapeutică se preferă esterii Retinolului și purificarea acestora este mai comodă, această ultimă etapă nu este neapărat necesară.

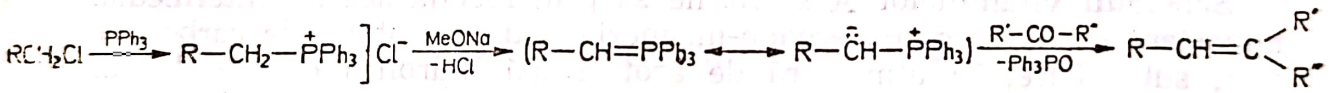
Derivatul organo-magnezian necesar acestei sinteze pornește de la metil-vinil-cetonă (condensarea acetonei cu formaldehidă sau hidratarea vinil-acetilenei). Aceasta se transformă în alcoolul acetilenic sub acțiunea acetilurii de sodiu sau litiu în amoniac lichid anhidru, la temperaturi joase. În cataliză acidă cu acizi minerali diluați, metil-pentinolul suferă o transpoziție alilică, apoi cu bromură de etil-magneziu se transformă în compusul Grignard necesar:



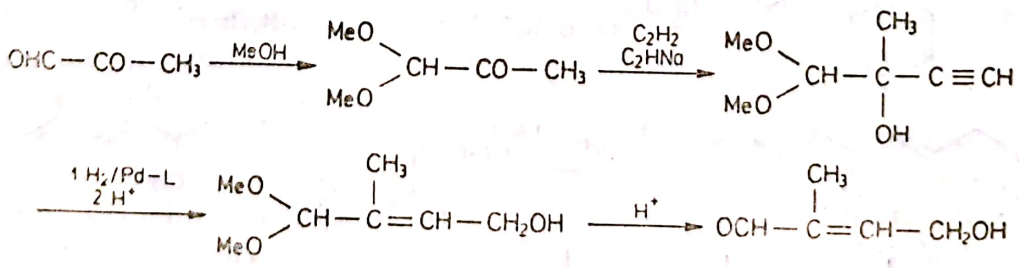
Această sinteză stă la baza procedeului industrial Isler (1947), care pornind de la β-iononă în 12 etape chimice dă acetat de Retinol cu randament global de 25—45%.

O a doua metodă de obținere a Retinolului este generală în sinteza carotinoidelor și constă în aplicarea sintezei Wittig a alchenelor din halogeno-derivați și compuși carbonilici în prezența trifenil-fosfinei.

Această sinteză decurge prin intermediul unui derivat cu tautomerie fosforilen-fosforilidic, de unde denumirea de metoda „ilidelor". Astfel se construiește catena Retinolului prin formarea dublei legături *4—5*,



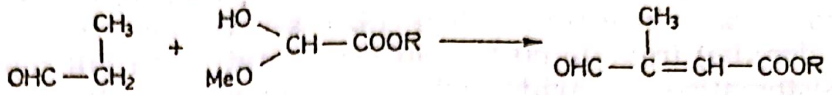
dar, la fel de bine, a celei din *2*, din *6* sau *1'*. Componența carbonilică rezultă din aldehida piruvică printr-o succesiune de reacții similare cu cele din obținerea compusului organo-magnezian al metodei anterioare. După protejarea prin transformare în acetal a carbonilului aldehidic se obține etinolul, se hidrogenează tripla legătură, catalitic cu catalizator Lindlar, concomitent cu transpoziția alilică, după care la hidroliză acidă se reface carbonilul aldehidic:



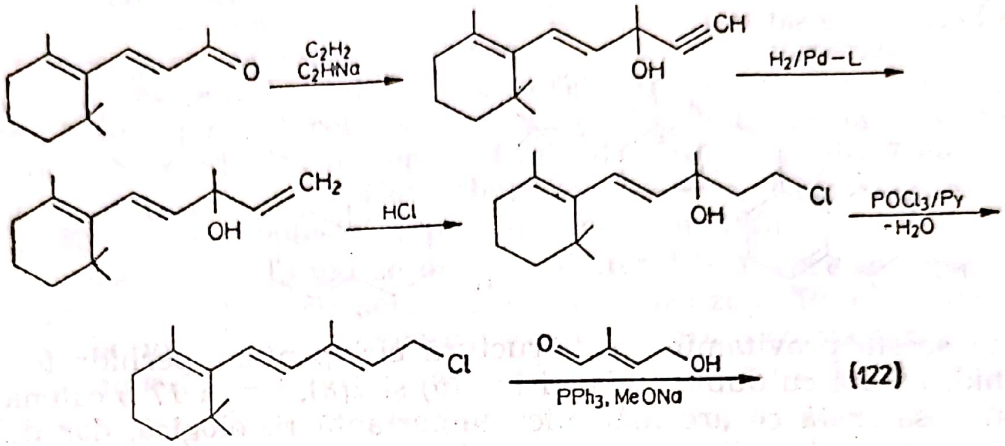
Altă componentă carbonilică utilă este esterul β-formil-crotonic, care rezultă din aldehida propionică și semiacetalul esterului glioxilic și care

Scanned with OKEN Scanner

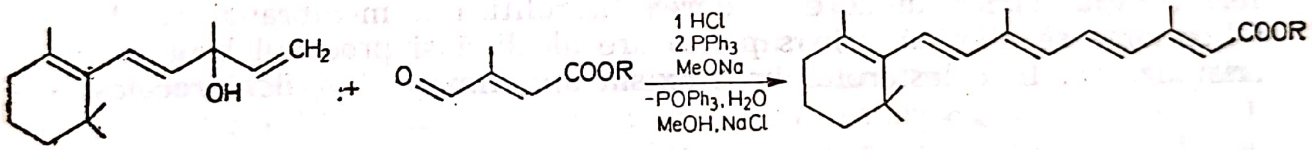
va conduce la acidul Retinolului ca ester (dă Retinol la reducere cu $LiAlH_4$).



Halogeno-dervatul C_{15} rezultă din β-iononă prin adiția acetilenei, reducere Lindlar și adiție de hidracid. Condensarea acesteia cu componenta carbonilică în prezența PPh_3 și metoxid alcalin conduce la Retinol sau esterul acidului corespunzător:



Se preferă varianta cu ester formil-crotonic care permite cumularea fazelor de deshidratare, adiție de halogeno-acid și condensare prin introducere succesivă de HCl, PPh_3 și apoi MeONa:



Reducerea esterului cu o hidrură mixtă ca etapă finală dă Retinol. Sensibilitatea la oxidare a Retinolului impune folosirea atmosferei inerte și a protejării cu agenți reducători în fazele de preparare-purificare și condiționare.

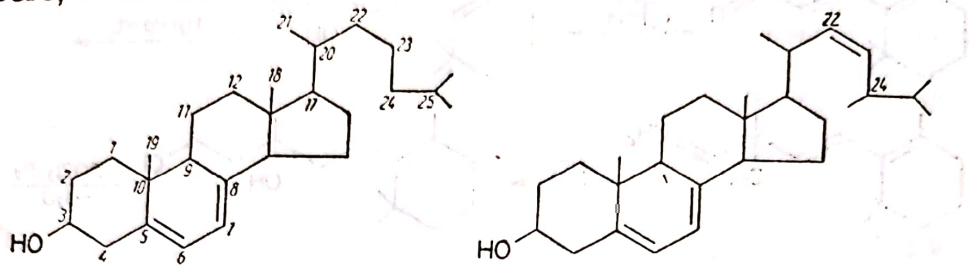
Pericolul de oxidare a Retinolului în fazele de conservare și manipulare-administrare a făcut ca în practică să se folosească acetatul de Retinol *(Vitamina A*)* ca soluție uleioasă sau palmitatul ca dispersie apoasă *(Vitamina A palmitat*)*. **Xantofil palmitat** *(Heligal, Adaptinol, Helenin)* este palmitatul luteinei (*4′,4″*-dihidroxi-β-carotină) și o provitamină folosită în nictalopie și la dificultăți de adaptare lumină/întuneric.

7.2. VITAMINE D

Vitaminele D sunt substanțe asemănătoare structural, care au proprietatea de a preveni și vindeca rahitismul, o boală caracterizată de osificarea incompletă a scheletului la copii. Aceasta apare datorită insuficienței depunerii fosfatului tricalcic la copii. La adulți se produce o perdere a $Ca_3(PO_4)_2$ cunoscută ca osteomalacie.

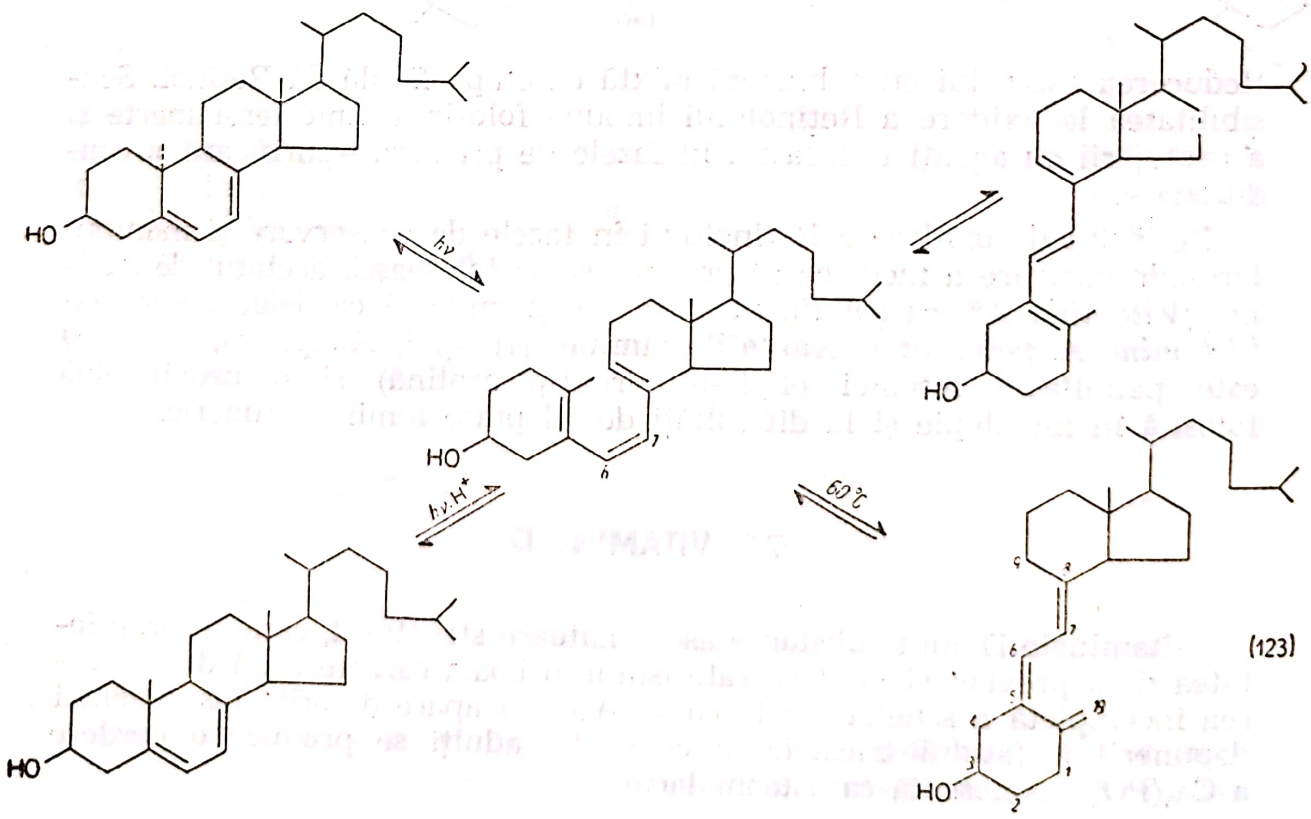
De rahitism erau afectați copiii crescuți în orașe (circa 80% din copiii orașelor sufereau până în 1920 de rahitism). S-a constatat că expunerea la soare și administrarea de „untură de pește", ulei extras din ficatul de morrhua, vindecă rahitismul. Prin 1924 s-a demonstrat că alimentele (lapte, unt, drojdie) iradiate cu UV au proprietăți antirahitice.

Studii sistematice au evidențiat substanțe care la iradiere se transformă în vitamine D. Au fost denumite provitamine D și structura lor s-a dovedit a fi steroidă. S-au separat din grăsimile animale și uleiurile vegetale. Cele mai importante ca posibilități de obținere și de utilizare s-au arătat a fi 7-dehidrocolesterolul (provitamina D_3) aflat alături de colesterol în grăsimile animale și ergosterolul (provitamina D_2) separat din drojdia de bere, *22*-nesaturat.



Toate aceste provitamine au structură ciclopentano-perhidrofenantrenică *3*-hidroxilată cu duble legături în *5(6)* și *7(8)*, iar în *17* o catenă saturată sau nesaturată ce are mai mică importanță fiziologică, dar diferențiază aceste vitamine din punct de vedere al intensității acțiunii.

Vitamina D naturală, extrasă din uleiul ficatului de pește este D_3. În practică se obține și se aplică D_2 și D_3. Ergosterolul se extrage cu un solvent organic din drojdia de bere sau miceliile de Aspergilus niger de la fermentația citrică după degradarea hidrolitică a membranei celulare. Gliceridele se elimină prin saponificare alcalină și produsul brut se recristalizează. În colesterolul brut există aproximativ 7% dehidrocoleste-



(123)

rol, care se separă prin procedee extractive și se purifică prin recristalizare.

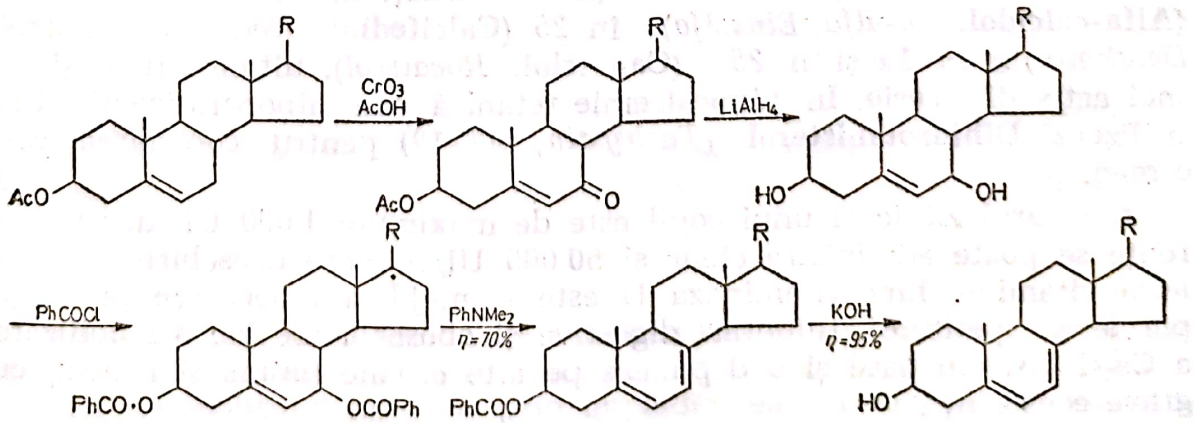
Iradierea unei soluții benzenice de provitamină (ergosterol sau 7-dehidrocolesterol) cu radiații UV de 275—300 nm (sistemul de duble legături conjugate ale provitaminelor D absoarbe la 281 nm) într-un vas de cuarț ai cărui pereți oferă un minim de aciditate necesară scindării, conduce la precalciferol. Are loc ruperea legăturii *9—10* din ciclul B și produsul are conformație *cis* față de dubla legătură *6(7)*. O parte din precalciferolul format reface legătura *9—10*, dar cu modificarea conformației C^{10}: grupa metilică *19* are conformație α și noul produs este un izosterol (lumisterol) fără activitate antirahitică. Izomerizarea *trans* a precalciferolului duce la tahisterol, de asemenea inactiv.

La temperatura de circa 60°C are loc odată cu izomerizarea *trans* și o migrare a sistemului de duble legături conjugate spre C^{19}, care devine metilen. Rezultă calciferol (Vitamina D). Pornind de la ergosterol se obține precalciferol$_2$ și calciferol$_2$ (**Ergocalciferol**), iar din 7-dehidro-colesterol calciferol$_3$ (D_3 sau **Colecalciferol**). Chimic, Colecalciferolul este (3β, 5Z, 7E) *9,10* seco-colesta-*5,7,10(19)*-trien-*3*-ol (123).

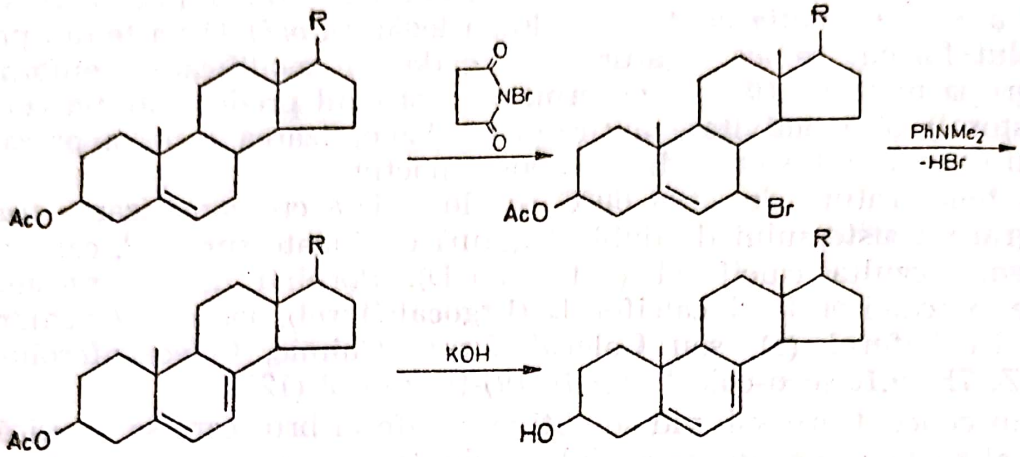
Prin concentrare sub vid se obține calciferol brut care se purifică prin recristalizarea esterului cu acidul *2,5*-dinitro-benzoic. Procesul de purificare este laborios datorită structurii asemănătoare a componentelor amestecului. Vitamina D_1 a fost un amestec de lumisterol și Ergocalciferol.

Faza cheie a tehnologiei este iradierea. Prin suprairadiere rezultă toxisteroli (suprasterol I și suprasterol II), iar la depășirea temperaturii de 60°C apar produse de degradare termică (4 pirosteroli). Pentru evitarea acestor pericole se lucrează cu conversii de numai 50% la D_2 și cu un amestec colesterol/7-dehidrocolesterol la D_3, unde colesterolul nu se transformă la iradiere și acționează ca agent de protecție la suprairadiere.

Punerea la punct a procesului de separare a colesterolului din fracția nesaponificabilă a grăsimilor animale (în care colesterolul și 7-dehidrocolesterolul se găsesc ca alcooli liberi sau esteri cu acizii superiori) a impus și găsirea unor metode de introducere în *7(8)* a unei noi duble legături. Aceasta pentru că erau cu totul insuficiente micile cantități de dehidrocolesterol din produsul natural. Sinteza Windaus procedează la oxidarea cu CrO_3 sau terțbutil-cromat în AcOH a C^7 din colesterolul acetilat în scop protectiv. Prin reducerea energică cu $LiAlH_4$ rezultă *3,7*-diolul care se benzoilează, se deshidratează prin încălzire cu dimetilanilină și se saponifică alcalin. Randamentul industrial este de circa 24% față de colesterol:



Un alt procedeu important (Ziegler) constă în halogenarea poziției alilice 7 și dehidrohalogenare. Tratarea unei soluții eterice de acetil-colesterol cu N-brom-succinimidă în condițiile unei bromurări homolitice (prezența luminii) conduce la 7-brom-colesterol care cu dimetilanilină sau sim-colidină la reflux dehidrobromurează cu un randament global de 28—35%.



În organism are loc o hidroxilare a C^{25} când rezultă un compus mult mai activ decât D_2, considerată etalon în această serie. Se pare că vitaminele D acționează la nivelul tubilor renali favorizând reabsorbția ionilor de calciu și fosfat (ca și hormonul paratiroidian), de asemenea la nivelul tractului digestiv unde favorizează absorbția intestinală a acelorași ioni.

Asupra organismului uman Ergocalciferolul (D_2) și Colecalciferolul (D_3) au acțiuni de aceeași intensitate. La puii de găină D_3 este de vreo 30 de ori mai activ, ceea ce face ca această vitamină să se folosească cu prioritate în zootehnie pentru păsări, iar animalelor li se dă drojdie de bere iradiată.

UI de Calciferol este 0,025 γ. Se comercializează ca soluție uleioasă *(Vitamina D_2*)* injectabilă sau ca emulsie apoasă *(Vitamina D_3*)* administrată per os. Se folosește în tratarea rahitismului copiilor și osteomalaciei adulților, de asemenea în avitaminoze de primăvară, a unor boli de piele ca psoriazis în asociere cu Vitamina A. (Psoriazis este o boală în care celulele epiteliale se înlocuiesc după 4—5 zile în loc de 28 zile și rezultă cojițe și pete roșii.) Vitaminele D au efect retardant asupra cariilor dentare. Se mai folosesc *ulei de pește cu vitaminele A și D** (**oleum jecoris**) în pediatrie.

Mult mai eficienți sunt derivații hidroxilați ai Calciferolilor în *1α* (**Alfa-calcidol,** *Un-alfa, Einsalfa*), în *25* (**Calcifediol,** *Dedrogyl, Calderol, Delakmin*) și în 1α și în *25* (**Calcitriol,** *Rocaltrol*), ultimul fiind și cel mai activ din serie. În hipocalcemie tetanică sau hipoparatiroidiană se utilizează **Dihidrotahisterol** *(Tachystin, AT-10)* pentru corectarea calcemiei.

Necesarul zilnic al unui copil este de maximum 1 000 UI, dar în carențe se poate administra chiar și 50 000 UI/zi. Spre deosebire de celelalte vitamine, hipervitaminoza D este primejdioasă deoarece pe lângă pierderea apetitului, tulburări digestive și oboseală are loc o mobilizare a $Ca_3(PO_4)_2$ din oase și o depunere pe alte organe (inima și rinichi) cu grave consecințe.

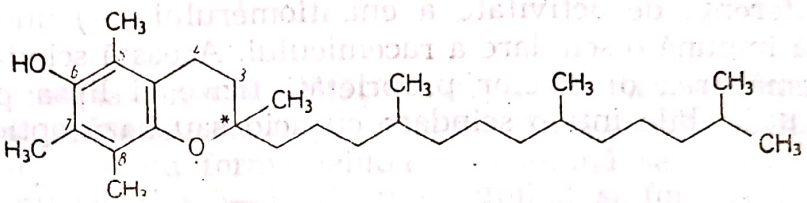
Scanned with OKEN Scanner

7.3. VITAMINE E

În 1922 Evans și Bishop au evidențiat existența unor vitamine cu efect asupra procesului de reproducere al șobolanilor. Studiind efectul regimului alimentar asupra ovulației și reproducerii acestor animale de experiență s-a observat că la cele hrănite cu toți factorii esențiali cunoscuți până atunci intervenea moartea și resorbția fetusului femelelor gestante și distrofii musculare. Introducerea în alimentație a frunzelor de salată sau a grâului integral elimina acest fenomen.

Din uleiul germenilor de grâu s-au separat câțiva compuși uleioși nesaponificabili care s-au numit tocoferoli, vitamine E sau factori ai antisterilității. Se mai găsesc în cantități mici în salată, lapte, ouă.

Prin distilarea moleculară a nesaponificabilelor uleiului de soia sau a celui din germenii de grâu (cel mai bogat material în tocoferoli) s-au separat patru tocoferoli: α, β, γ și δ, iar ulterior s-au descoperit încă patru aflați în cantități și mai mici. Cel mai activ biologic s-a dovedit a fi **(+)α-Tocoferol** (124).

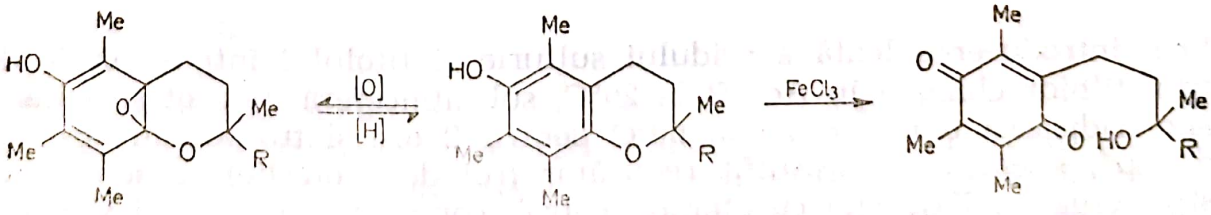


(124)

Structura tocoferolilor a fost dovedită prin analiză și sinteză. Conțin un nucleu cromanic (dihidrobenzopiranic) și o catenă poli-izoprenică sau izoprenoidă (saturată), pe care o vom regăsi și la vitaminele K, diferind prin numărul grupelor metil de pe nucleul cromanic: în *5,7,8* (α), *5,8* (β), *7,8* (γ), *8* (δ). Ceilalți patru tocoferoli corespund celor anteriori, dar au catenă izoprenică (triplu nesaturată).

Activitatea biologică este mai mare la derivații cu catenă saturată și în această serie activitatea scade de la α la δ: față de activitatea α-tocoferolului β, γ și δ au activități de 25—40% respectiv 8—19% și 1%.

Prezența structurii hidrochinonice sugerează proprietăți de antioxidanți. În adevăr, tocoferolii se oxidează ușor la aer și lumină. Printr-o oxidare blândă cu Fe^{3+} și α,α-dipiril se transformă în epoxizi, reacția de reducere a acestora cu acid ascorbic regenerând structura aromatică. O oxidare cu Ag_2O, $FeCl_3$ deschide ireversibil ciclul cromanic cu formarea unei chinone:

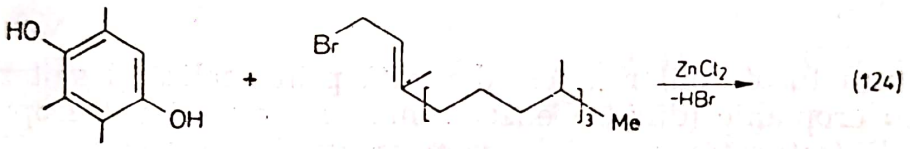


Cel mai bun reducător este δ-tocoferolul și activitatea antioxidantă scade în sens invers față de cea biologică. S-a dovedit că tocoferolii intervin în metabolismul lipidelor prin împiedicarea peroxidării. Proprietățile

de antioxidant ale acestor produse au făcut ca ele să se asocieze cu vitamina A pentru protejarea acesteia împotriva oxidării.

Organismul animal are nevoie de cantități foarte mici de vitamină E. La puii de găină abia după 6 săptămâni de dietă lipsită de tocoferol apar fenomenele cunoscute ale avitaminozei E, iar pe șobolani cantitatea de 1 mg administrată per os împiedică resorbția fetusului (UI=1 mg acetat de α-tocoferol). În mod normal necesarul de tocoferoli este asigurat de plantele verzi și grâul din alimentație, care conțin cantități variabile de vitamină E. (Grâul american este bogat în (+)α-tocoferol, iar cel european conține mai mult β-tocoferol.)

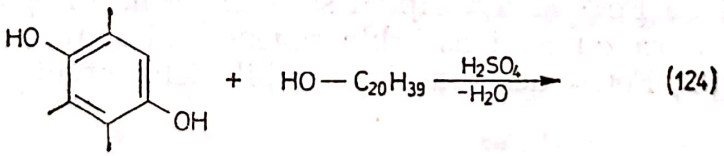
Tocoferolii se pot obține prin distilare și rectificare la 230°C și presiune de 0,1 torr a fracțiunii nesaponificabile a uleiului de soia și de germeni de grâu sau prin sinteză. Industrial rezultă α-tocoferol racemic prin condensarea cu clorură, fosfat sau bromură de fitil a trimetil-hidrochinonei în condiții Friedel-Crafts. Se folosește $ZnCl_2$ sau $AlCl_3$ la temperaturi peste 250°C sau BF_3 în soluție eterică la temperaturi normale și timp de reacție lung. Rezultă racemicul corespunzător, care se purifică prin recristalizarea acetatului. Izomerul natural (+) este mai activ, dar diferența de activitate a enantiomerului (—) nu este atât de mare încât să impună o scindare a racemicului. Această scindare este dificilă prin asemănarea diverselor proprietăți fizice și lipsa proprietăților acido-bazice utilizabile într-o scindare cu acid sau bază optic activă.



(124)

Bromura de fitil se obține pe calea clasică din alcoolul corespunzător (fitol- un alcool natural nesaturat cu 20 de atomi de carbon). La tratarea alcoolului cu soluție concentrată de HCl, HBr sau H_3PO_4 rezultă componenta alchilantă a reacției Friedel-Crafts.

Cea mai economică variantă industrializată condensează trimetil-hidrochinona cu fitolul în solvent organic, în prezența acidului sulfuric deshidratant.

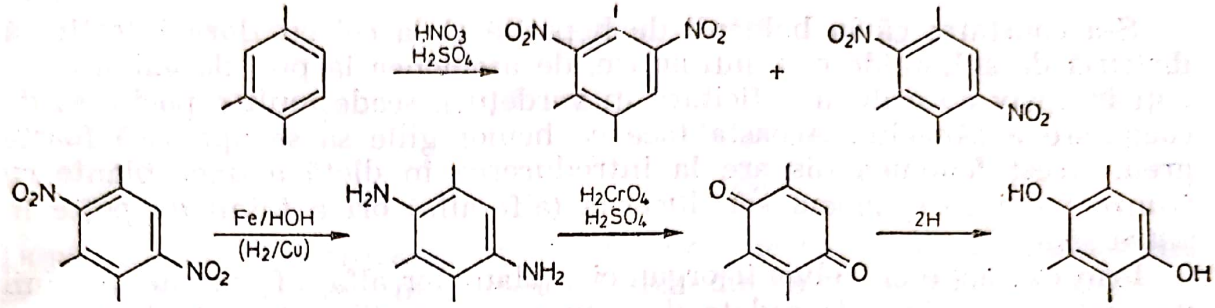


(124)

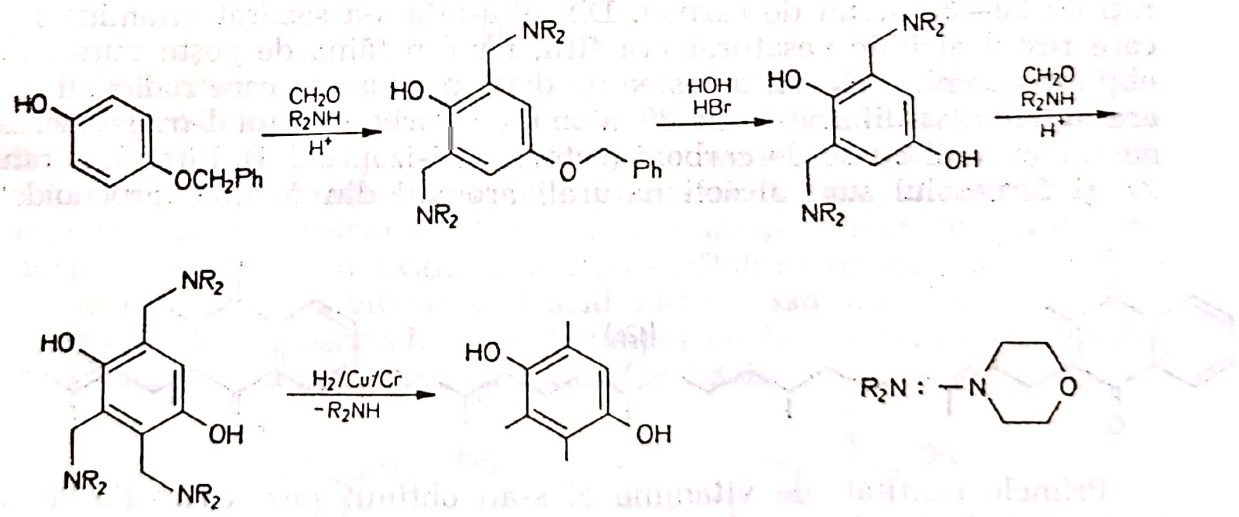
Prin introducerea lentă a acidului sulfuric și fitolului într-o soluție de trimetilhidrochinonă în AcOEt la 20°C, sub atmosferă de azot și agitare, apoi ridicarea temperaturii la 60°C pentru 2 ore și turnare în amestec de apă, gheață și hidrosulfit reducător (rol de protecție) se separă un strat organic. Extracția cu eter de petrol, concentrarea sub vid și distilarea la 180—185°C/0,01 torr separă o fracție bogată în α-tocoferol. Transformarea în acetat decurge cu randamente de 90% la refluxare cu anhidrida acetică și distilare sub vid. Se obține acetat de α-tocoferol de concentrație 95% cu un randament global de 89% față de fitol.

Scanned with OKEN Scanner

Prin nitrarea energică a pseudocumenului rezultă un amestec de doi izomeri dinitrați în care cele două grupe nitro sunt plasate în *meta*, respectiv în *para*. După separarea izomerului util acesta se reduce la *p*-fenilendiamina corespunzătoare, iar aceasta se transformă în trimetil-hidrochinonă pe aceeași cale ca și la sinteza hidrochinonei însăși: prin oxidare cu cromat sau clorură ferică în mediu acid rezultă direct chinona, care se reduce la hidrochinonă. Oxidarea cu cromat în mediu sulfuric la 10°C duce la un „negru de anilină" care prin oxidare suplimentară și antrenare cu abur dă chinona cu randament destul de bun. Reducerea acesteia cu hidrosulfit în mediu alcalin sau Zn+HCl dă trimetil-hidrochinona:



Pentru obținerea unor cantități mari de trimetil-hidrochinonă s-ar putea folosi un procedeu bazat pe reacția M a n n i c h. Benzil-hidrochinona în mediu acid cu formaldehidă și o amină secundară alifatică se alchilează la nucleu. La 5—15°C cu morfolină și formol dă un derivat *bis*-morfolino-metilat. După hidroliza acidă a grupei benzil, operația se repetă pentru introducerea celei de a treia grupe. *Tris*-morfolinometil-hidrochinona se hidrogenează la 150°C, 20 at, pe catalizator de Cu/Cr la trimetil-hidrochinonă:



Tocoferolii sunt uleiuri vâscoase, greu de purificat, din care cauză se transformă în produse mai ușor cristalizabile (alofanat sau acetat) prin a căror recristalizare se obțin produse de puritate farmaceutică. De altfel forma comercială este acetatul de **α-Tocoferol** în care se calculează atât dozele terapeutice, cât și UI de *Vitamină E**. Acetatul se obține cu ajutorul clorurii de acetil, care reacționează cu hidroxilul liber. Insolubil în apă, se administrează per os sau se injectează i.m. soluțiile uleioase, iar în organism hidrolizează ușor la toçoferolul liber.

Scanned with OKEN Scanner

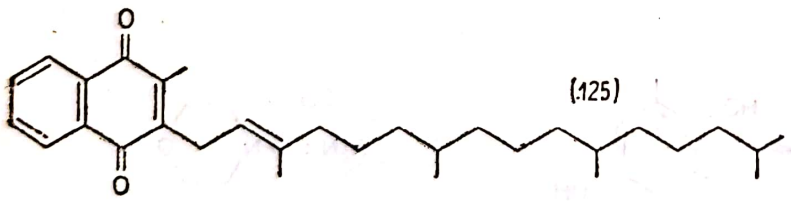
Vitamina E (Tocomine, Eplonat)* joacă un rol important în metabolismul lipidelor și glucidelor, de asemenea în metabolismul creatininei musculare. Este prescrisă în cazurile de iminența avortului, în sterilitatea masculină sau feminină, în unele afecțiuni ale aparatului genital, dermatoze (psoriazis, acnee), distrofii musculare etc. Hipervitaminoza are efect negativ asupra organelor genitale.

7.4. VITAMINE K

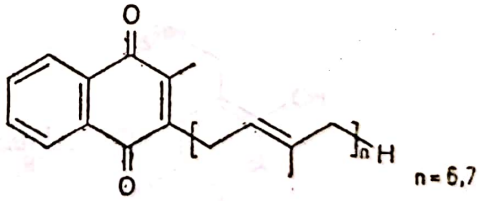
S-a constatat că la bolnavii de hepatită și la cei cu flora intestinală distrusă de sulfamide sau antibiotice, de asemenea la puii de găină crescuți intensiv cu o dietă deficitară în verdețuri, scade mult capacitatea de coagulare a sângelui. Aceasta face ca hemoragiile să se oprească foarte greu. Acest fenomen dispare la introducerea în dietă a unor plante cu frunze verzi ca spanacul sau lucerna (alfa-alfa) ori a făinii de pește în putrefacție.

Prin extracție cu solvenți organici a plantelor alfa-alfa uscate, a făinii de pește și cazeinei degradate de acțiunea bacteriilor de putrefacție, separarea nesaponificabilelor, apoi cromatografie pe coloană de Al_2O_3, s-au obținut câteva produse cu acțiune fiziologică pregnant antihemoragică. Au fost denumite vitamine antihemoragice (Koagulationsvitamine). S-au descoperit în concentrații mai mari în plante cu frunze verzi și grăsimea ficatului de porc. Prezența masivă în produsele degradate bacterian (făină de pește sau cazeină) și în fecalele unor animale a demonstrat că ele sunt metaboliți ai unor bacterii de putrefacție sau din tractul intestinal animal.

Analiza acestor substanțe a relevat o structură *2*-metil-*1,4*-naftochinonică *3*-alchilate cu radicali ramificați mai mult sau mai puțin nesaturați cu 20—35 atomi de carbon. Din alfa-alfa s-a separat vitamina K_1 în care restul alchilic nesaturat era fitil, iar din făina de pește putredă s-a obținut vitamina K_2, un amestec de două produse în care radicalul din *3* era total-*trans*-difarnesil cu 30 atomi de carbon și total-*trans* farnesil-geranil-geranil cu 35 de carboni (catenă poli-izoprenică). Fitolul, geraniolul și farnesolul sunt alcooli naturali aromați din familia terpenoidelor.



(125)



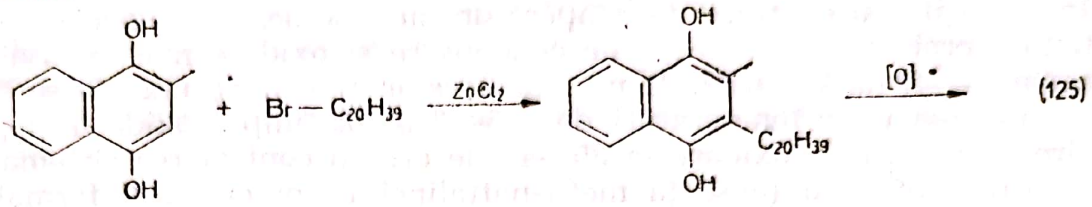
Primele cantități de vitamine K s-au obținut prin extracția cu acetonă, eter și eter de petrol a concentratelor de bacterii Coli, a lucernei și făinii de pește degradate bacterian. Prin saponificare și spălare cu apă s-au îndepărtat grăsimile, apoi prin adsorbție pe cărbune, MgO sau $ZnCO_3$, desorbție și distilare moleculară se obțin vitaminele. Mai simplu procesul extractiv are loc cu KOH/MeOH în condiții reductive, când se extrag sărurile alcaline ale naftohidrochinonelor.

Vitamina K_1 (125, **Fitomenadion,** *Filochinon*) se prepară astăzi prin sinteză. Nu este mai activă decât K_2, dar materia primă necesară grefării lanțului alchil este mai accesibilă. Radicalul fitil se introduce cu ajutorul

Scanned with OKEN Scanner

bromurii de fitil sau chiar a fitolului, un alcool diterpenic prezent în plantele verzi drept component al clorofilei. La degradarea clorofilei prin hidroliză acidă pentru eliminarea ionului de magneziu central, apoi hidroliză alcalină pentru scindarea grupelor esterice se obține fitolul. Acesta se extrage cu solvent organic și se purifică.

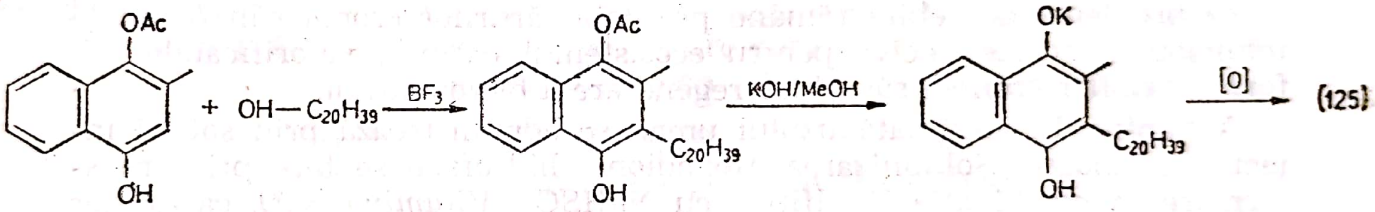
Alchilarea 2-metil-*1,4*-naftohidrochinonei sau a chinonei corespunzătoare cu fitol sau bromură de fitil în prezența acizilor (acid oxalic) sau acizilor Lewis slabi ($ZnCl_2$, BF_3) conduce la forma redusă a K_1 sau direct la K_1. Variantele industrializate folosesc bromura de fitil și clorura de zinc sau direct topirea fitolului cu acid oxalic și metil-naftohidrochinonă.



(125)

După oxidare și purificarea produsului brut se obține K_1 cu randament de circa 20%. Cele mai mari pierderi apar din cauza degradării oxidative a scheletului sensibil la oxidare.

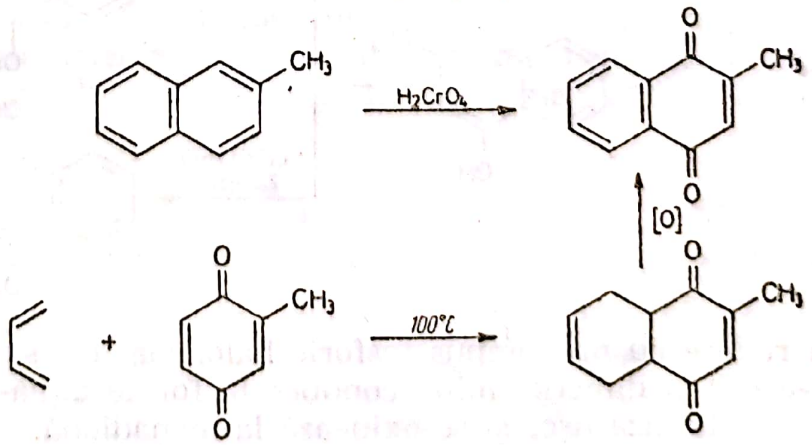
Cu acetatul menadiolului posibilitatea acestei degradări este mult diminuată. Reacția are loc cu fitol și eterat de BF_3. Printr-o operație de extracție-hidroliză cu MeOH/KOH și oxidare controlată se obține filochinona cu randament de circa 60%.



(125)

Testarea proprietăților antihemoragice a materiilor prime, intermediarilor și produselor de reacție a relevat remarcabile calități coagulante la *2*-metil-*1,4*-naftochinonă (126), care este astăzi folosită și cunoscută ca *Vitamina* K_3 (**Menadiona**). Este o vitamină de sinteză, de activitate superioară celor naturale, cu obținere, purificare și conservare mai ușoare.

Se poate obține prin oxidarea 2-metil-naftalinei de natură cocso-chimică sau petrolieră cu bicromat și acid sulfuric sau acetic, sau prin sinteză dien a *2*-metil-benzochinonei (scumpe) cu butadienă în acid acetic la 100°C și oxidarea aductului cu $Na_2Cr_2O_7$/AcOH:



(126)

Disponibilitatea pe plan mondial a β-metil-naftalinei a impus prima variantă. Pentru țările care importă metil-naftalina și bicromatul (sau minereul de cromit necesar fabricării bicromatului) metoda este mai puțin avantajoasă economic.

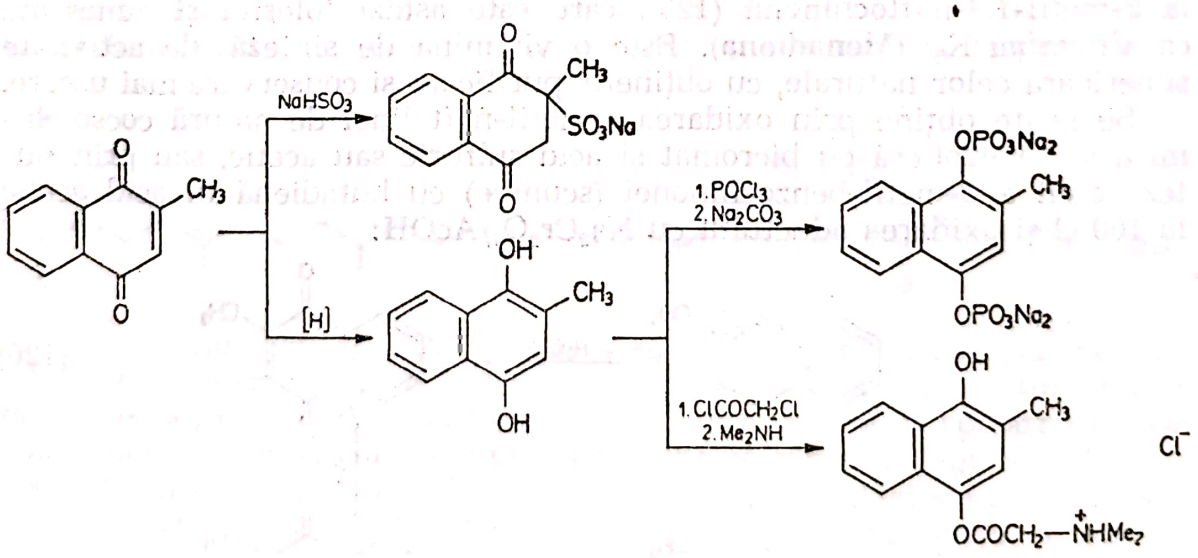
Oxidarea cu acid cromic a metil-naftalinei ridică problema unor faze heterogene și a selectivității reacției. Metil-naftalina este solubilă în solvenți organici și practic insolubilă în fază apoasă. Reacția poate avea loc într-o soluție foarte concentrată acetonic-apoasă de metil-naftalină și bicromat de sodiu în care se introduce acid sulfuric. Masa de reacție este cvasi-omogenă și foarte vâscoasă și este necesară o agitare foarte eficace pentru asigurarea transferului termic și evitarea reacțiilor locale.

În condiții mai energice de temperatură are loc degradarea scheletului naftalinic probabil prin reacții de condensare și oxidare mai avansată a menadionei formată inițial. Limitarea acestor reacții secundare se face prin utilizarea unor temperaturi de —5—0°C tot timpul oxidării și prelungirea timpului de oxidare la 35—40 de ore cu controlarea sistematică a sfârșitului oxidării (absența metil-naftalinei în precipitatul format la diluarea cu apă a masei de reacție evidențiată ușor olfactiv și prin *p.t.* al Menadionei brute).

Menadiona este rezistentă la oxidare și se separă prin diluarea cu soluție apoasă acidă a masei de reacție, filtrarea precipitatului și uscarea la întuneric la maximum 40°C a produsului fotosensibil și ușor sublimabil. Randamentele nu depășesc 50%. Produsul brut conține minimum 95% Menadionă și se folosește ca vitamină furajeră. Pentru uz uman produsul se purifică prin decolorare cu cărbune și recristalizare din butanol.

O problemă deosebită rămâne prezența sărurilor cromice în filtratele tehnologice, foarte nocive pentru ecosistemul natural, valorificabile sub forma oxizilor cromici sau chiar regenerare a bicromatului.

Vitamina K_3 destinată uzului uman se administrează prin soluții injectabile apoase. Solubilizarea Menadionei hidrofobe se face prin transformare în combinație bisulfitică cu $NaHSO_3$ *(Vitamina K_3*)*, ca diester fosforic *(Styptobion, Synkavit)* sau dimetil-amino-acetic *(Hemodal)* a **Menadiolului.** Reducerea Menadionei cu hidrosulfit sau catalitic, apoi tra-



tarea formei reduse cu un compus fosforic halogenat ori succesiv cu clorură de clor-acetil și dimetil-amină conduce la forme aqua-solubile, care în organism hidrolizează ușor și se oxidează la menadionă.

Scanned with OKEN Scanner

Sub denumirea de *vitamine* K_5 și K_6 se cunosc *4*-amino-*1*-hidroxi-*2*-metil-naftalina și respectiv *1,4*-diamino-*2*-metil-naftalina, care în organism metabolizează la Menadiol și Menadionă, formă sub care acționează.

Vitaminele K acționează în complexul proces de formare a cheagurilor cu care sunt obturate eventualele fisuri ale vaselor sistemului circulator. Are acțiune protrombogenică.

Necesarul de vitamine K al organismului uman este de circa 1 mg/zi și este furnizat de microflora intestinală, al cărei metabolit este (cel mai bogat material natural în vitamine K este concentratul bacterian de E. coli din intestin). Noii născuți lipsiți de flora intestinală au carență de vitamină K.

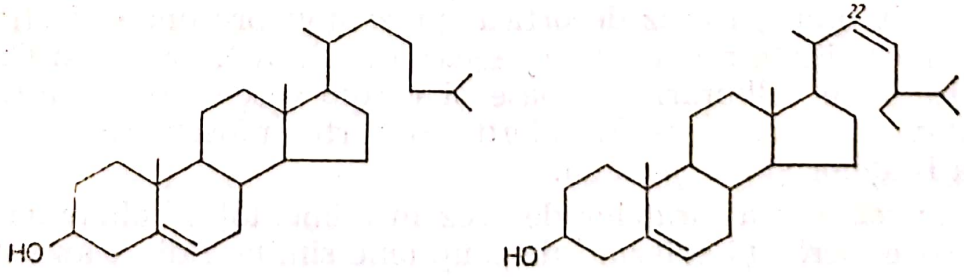
Se folosește în prevenirea hipoprotrombinemiei noului născut, în afecțiunile hepato-biliare, când este diminuată sinteza protrombinei, în prevenirea preoperatorie a hemoragiilor, în tratarea hemoragiilor diverse, în supradozarea anticoagulantelor, împotriva mușcăturii șerpilor veninoși etc.

7.5. VITAMINE F

În regenerarea dermei și în metabolismul lipidelor un rol important îl au acizii grași nesaturați cu două-patru duble legături. În uleiurile de origine vegetală (ulei de floarea soarelui, de arahide, de soia, germeni de porumb, măsline etc.) se găsesc acizii linolic și linoleic cu 18 atomi de carbon cu două respectiv trei duble legături. Din unele țesuturi animale s-au putut izola alți produși, dintre care acidul arahidonic cu patru duble legături și 20 de atomi de carbon este cel mai important:

$$CH_3(CH_2)_4—(CH=CH—CH_2)_2—(CH_2)_6—COOH$$
$$CH_3—CH_2—(CH=CH—CH_2)_3—(CH_2)_6—COOH$$
$$CH_3—(CH_2)_4—(CH=CH—CH_2)_4—(CH_2)_2—COOH$$

Acești acizi sunt cunoscuți în terapie sub denumirea de *Vitamina F*. Se găsesc, mai ales, în uleiurile vegetale de unde se și extrag. Absența lor în organism conduce la dermatite și un conținut ridicat de colesterol în sânge. Colesterolul este un sterol aflat liber în organism în cantități foarte mici, în cantități ceva mai mari sub formă de esteri cu acizii grași. Conținutul ridicat de colesterol indică un proces de mobilizare a grăsimilor și depunerea lor în interiorul arterelor generând arterioscleroza. Utilizarea în alimentație a uleiurilor vegetale în locul grăsimilor animale evită arterioscleroza. Grăsimile animale conțin acizi saturați și colesterol, iar cele vegetale acizi mai mult sau mai puțin nesaturați, stigmasterol și sitosterol (*22,23*-dihidro-stigmasterol), care mai conțin o grupă Et în poziția *24*).



Scanned with OKEN Scanner

Arterioscleroza este aproape necunoscută la popoarele asiatice în alimentația cărora lipsesc grăsimile animale și apare doar cu totul excepțional la populațiile ce se hrănesc aproape exclusiv cu uleiuri vegetale (măsline, soia, arahide).

*Vitamina F** conține esterii etilici ai acizilor nesaturați esențiali și se administrează în dermatite, acnee, seboree, heperfoliculemie. Cantități mari se folosesc în cosmetică pentru menținerea și redarea troficității pielii (aspectul sănătos — proaspăt al pielii). S-a putut dovedi că această vitamină intervine în mecanismul metabolic al lipidelor, colesterolului (pe care-l diminuează) și în ovulație.

7.6. COMPLEXUL VITAMINELOR B

Grupa vitaminelor B conține o serie de substanțe solubile în apă, de origine vegetală sau animală a căror carență în organismul animal declanșează tulburări metabolice serioase (B_1, PP) sau mai puțin clar exprimate (inozitol, biotina). Prin convenție în complexul vitaminelor B intră substanțele ce îndeplinesc următoarele condiții: sunt conținute în drojdia de bere, ficat și cereale, sunt solubile în apă, sunt factori de creștere esențiali pentru microorganisme și acționează drept coenzime sau activatori ai proceselor enzimatice din organismele superioare sau inferioare.

Complexul B cuprinde vitaminele B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP, biotina, inozitolul, colina, acizii pantotenic, folic și *p*-amino-benzoic și probabil alți compuși a căror importanță și mod de acțiune nu sunt încă precizate, sau încă nu s-au evidențiat.

Deoarece este greu de apreciat activitatea fiecărei vitamine luată individual și efectele singulare ale carenței lor, astăzi se utilizează, de obicei, un amestec de vitamine în proporții cât mai apropiate de cele aflate în natură.

Forma injectabilă a complexului B este o soluție apoasă a unui amestec de vitamine B_1, B_2, B_6 și PP *(Complex B*)*, iar pentru forma administrată oral se folosește drojdia de bere sicativată sau extract de drojdie de bere cu adaosuri de pantotenat de calciu și vitaminele B_1, B_2, B_6 și PP *(Complex B forte*)*.

7.6.1. TIAMINA

În 1929 premiul Nobel pentru medicină se acorda danezului Christian Eijkman, care lucrase în Java la eliminarea unuia din marile flagele regionale: beri-beri. Populația sau animalele de experiență hrănite mult timp cu orez decorticat prezentau profunde afecțiuni, însoțite de o mortalitate remarcabilă. Această boală a Extremului Orient este caracterizată de tulburări nervoase și cardio-vasculare manifestate prin sensibilitate nervoasă, dureri, pierderea forței musculare a membrelor, paralizia brațelor și sfârșit letal.

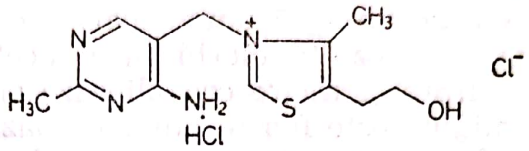
Prin introducerea tărâțelor de orez în alimentația bolnavilor sau animalelor de experiență suferind de simptome similare din cauza unei diete

Scanned with OKEN Scanner

deficitare, ameliorarea este spectaculoasă. Încă din secolul al XIX-lea T a k a k i eradicase aproape această boală din flota imperială niponă de război prin introducerea unor reforme în regimul alimentar.

Faptul că erau eliminate sensibilitatea exagerată, nervozitatea, oboseala, deprimarea, a făcut ca factorul activ din tărâțele de orez să fie numit „vitamină antinevritică" F u n k a introdus noțiunea de „amină vitală" la separarea în 1913 din drojdia de bere și tărâțe de orez a unui compus cristalin cu proprietăți anti-beri-beri. Produsul pur a fost izolat în 1926 și în 1936 era elucidată structura chimică, iar în același an structura era confirmată prin sinteză.

Această primă vitamină a fost denumită **Tiamină** de la structura sa chimică formată dintr-un alcool tiazolic cuaternizat cu un derivat metil-pirimidinic (127).

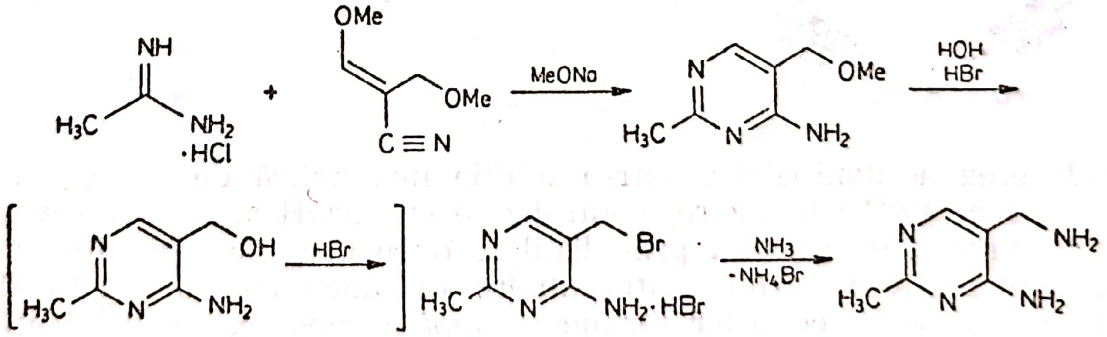


(127)

Acest compus este prezent în drojdia de bere în cantități relativ mari, dar dispare la cald. În natură se află ca amină liberă și bază cuaternară de amoniu instabile termic. **Vitamina** B_1 naturală a fost denumită deci „factorul termolabil" al complexului de vitamine din drojdia de bere.

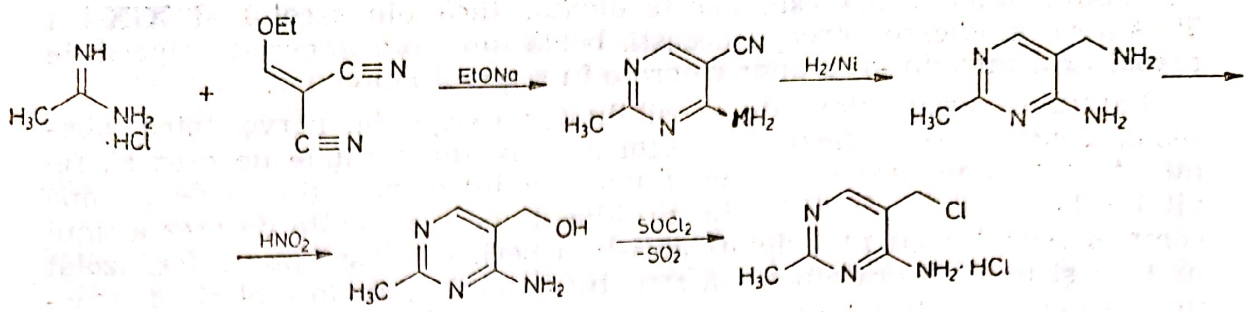
Sinteza tiaminei poate fi făcută prin obținerea celor două componente heterociclice (pirimidinică și tiazolică) și cuaternizare finală sau prin construirea pe componenta pirimidinică a ciclului tiazolic. De cele mai multe ori această a doua variantă a fost aleasă pentru sinteza industrială.

α-Metoximetil-β-metoxi-acrilonitrilul reacționează cu acetamidina în cataliză bazică și soluție metanolică pentru a forma 2-metil-4-amino-5-metoximetil-pirimidina cu randament de 80%. Prin hidroliză cu HCl sau HBr, prin intermediul alcoolului instabil la concentrații mari de hidracid, se obține clormetil sau brommetil-derivatul pirimidinic cu randamente de peste 90%:

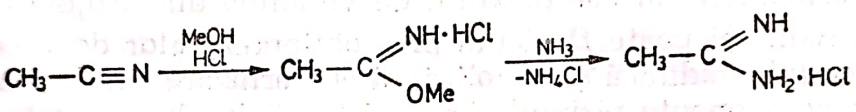


Într-o altă variantă preparativă se poate utiliza dinitrilul etoxi-metilen-malonic rezultat la condensarea metilenului activ al nitrilului malonic cu orto-formiat de etil. Reacția are loc în condiții anhidre și cataliză bazică și rezultă un derivat 5-cian, care la hidrogenare catalitică se transformă în amină cu randamente de peste 90%. Tratarea cu soluție apoasă de HNO_2 o transformă aproape cantitativ în alcoolul ușor transformabil în halogeno-derivat ($SOCl_2$, PCl_3) cu randamente adesea cantitative.

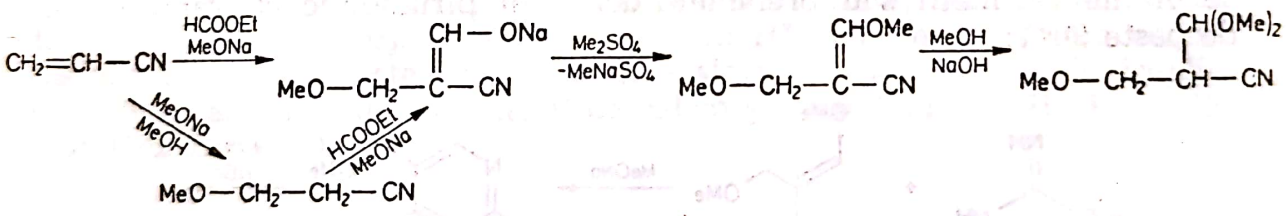
Scanned with OKEN Scanner



Acetamidina se obține din acetonitril pe calea imino-eterului cu soluție amoniacală. Acetonitrilul în soluție metanolică cu HCl gazos anhidru la 10°C se transformă în câteva ore în imino-eter. Din cauza instabilității și reactivității acestuia, temperatura nu poate depăși 25°C nici în perioada de perfectare. Cu o soluție anhidră amoniacală metanolică 10%, la 5°C, în câteva ore, sub răcire, rezultă clorhidratul acetamidinei, care după filtrarea NH_4Cl, concentrare și răcire cristalizează și se separă cu randamente de 90%. Acetamidina este foarte puternic bazică și nu există decât sub forma sărurilor sale. Se formează în procesul de ciclizare prin neutralizarea clorhidratului cu soluția de alcoxid. Acetonitrilul necesar rezultă ca subprodus la fabricarea acrilonitrilului prin procedeul amoxidării.



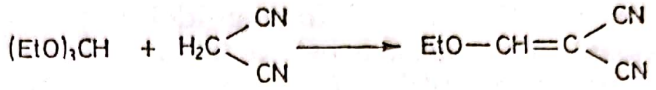
Acrilonitrilul este materia primă pentru obținerea alcoxi-nitrililor, unde introducerea grupei alcoxi se face prin adiție de alcool în cataliză bazică la dubla legătură activată, iar grupa metoximetilen și dimetoximetil se obțin prin formilare:



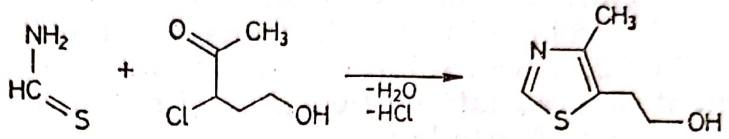
Introducerea acrilonitrilului într-o soluție metanolică de 5—6% NaOH la maximum 40°C sub răcire, neutralizare cu AcOH și filtrarea AcONa, apoi eliminarea solventului prin distilare duce la metoxi-propionitril cu randament foarte bun. În condiții anhidre, în toluen, cu sodiu la 10—15°C acesta condensează cu ester formic și după perfectare se alchilează în continuare cu dimetil-sulfat la 20—30°C. Trecerea sulfatului în faza apoasă la agitare cu apă conduce la o soluție toluenică de α-metoximetil-β-metoxi-acrilonitril. Dubla legătură activată îi conferă acestuia o asemenea reactivitate încât este dificil de conservat și purificat prin distilare. Se preferă tratarea soluției acestuia cu MeOH și NaOH pentru o nouă adiție. După îndepărtarea fazei apoase, conținând anorganicele, și a solventului, prin distilare la 105°C/10 tor, se culege α-dimetoximetil-β-metoxi-propionitrilul de concentrație 98% și randamente peste 75%.

Scanned with OKEN Scanner

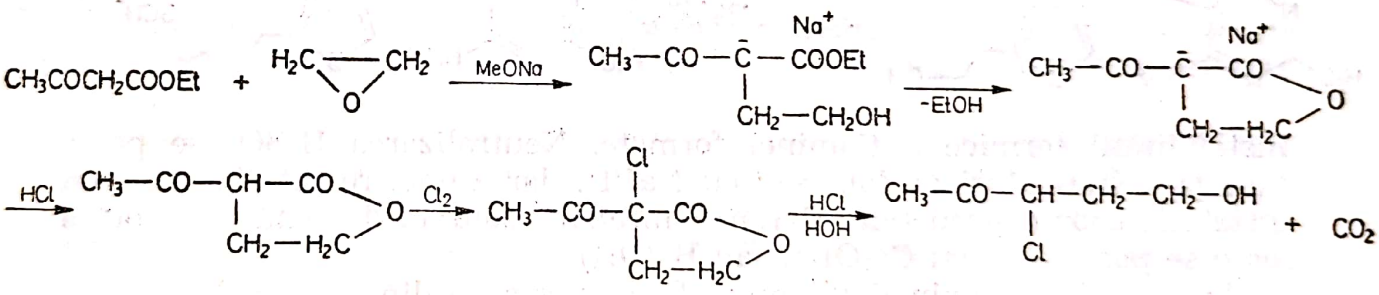
Dinitrilul malonic rezultă pe o cale laborioasă pornind de la ester cian-acetic. Printr-o reacție exotermă cu soluție amoniacală se transformă în cian-acetamidă, care se deshidratează cu $POCl_3$ în soluție de dicloretan la 80°C și se purifică prin distilare dinitrilul malonic brut (randament global 65%). Cu ester ortoformic în Ac_2O acesta se transformă în dinitrilul etoxi-metilen-malonic.



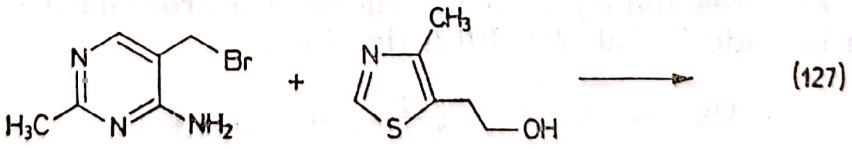
Ciclul tiazolic se sintetizează prin condensarea tioformamidei sau a unui amestec de formamidă și pentasulfură de fosfor (formarea in situ a tioformamidei) cu o halogeno-cetonă corespunzătoare:



3-Clor-5-hidroxi-2-pentatona se obține cu randament cantitativ la clorurarea acetil-butirolactonei, apoi deschiderea ciclului prin hidroliză acidă. Esterul acetil-acetic sub acțiunea alchilantă a etilenoxidului în soluție metanolică de NaOH la 10°C se transformă în sarea de sodiu a α-hidroxi-etil-derivatului, care lactonizează. Prin acidulare se obține acetil-butirolactona cu randament de 60%. Aceasta se clorurează cu randament cantitativ în mediu neutru ($CaCO_3$ pentru neutralizare) și hidrolizează în mediu acid cu decarboxilare:



Halogeno-derivatul pirimidinic este considerat provitamină B_1. Prin topire cu alcoolul tiazolic sau în soluție butanolică are loc cuaternizarea azotului tiazolic cu formarea tiaminei:

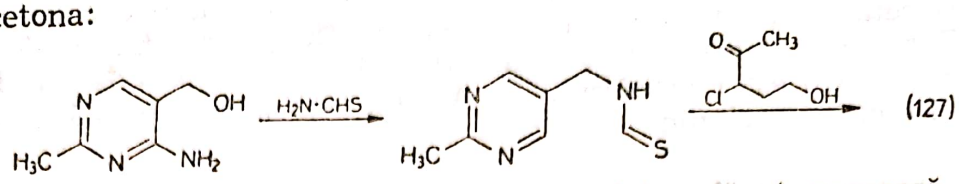


Această reacție poate avea loc chiar în organismul animal. Introducerea celor două componente în alimentația porumbeilor cu simptome clare de avitaminoză B_1 conferă un efect similar administrării tiaminei, o ameliorare rapidă a stării sănătății animalelor de experiență.

Tiamina rezultă și la construirea ciclului tiazolic direct pe catena din 5 a ciclului pirimidinic. Pentru aceasta alcoolul sau halogeno-derivatul

Scanned with OKEN Scanner

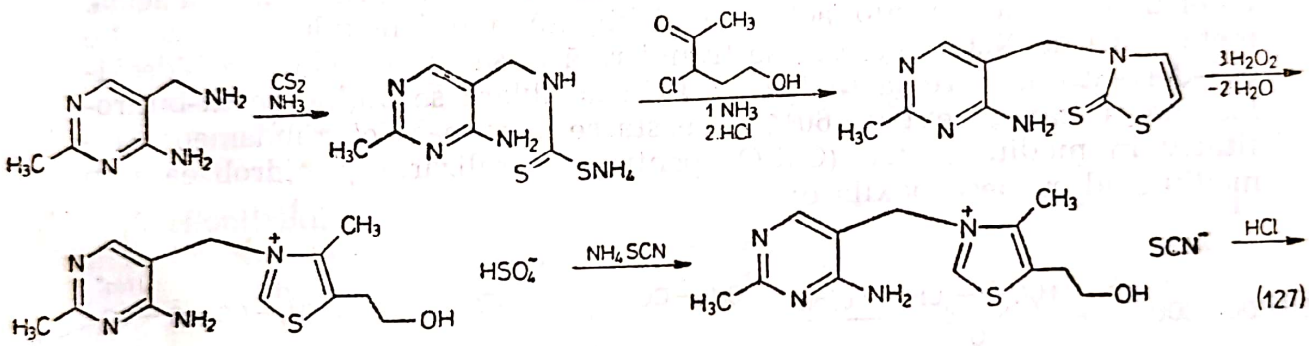
reacționează cu tioformamida, iar noua tioformamidă ciclizează cu halogeno-cetona:



(127)

Instabilitatea și reactivitatea tioformamidei a făcut necesară o metodă mai avantajoasă. Formarea acesteia in situ constituie doar un palеativ, dar a fost un timp utilizată în tehnică. Astăzi metoda aplicată este cea a tiotiaminei. 5-Aminometil-pirimidina cu sulfură de carbon și mediu apos amoniacal dă cu randamente foarte bune un ditiocarbamat, care reacționează în aceeași fază apoasă cu halogeno-cetona cu formarea tiotiaminei ($\eta = 70\%$). Oxidarea acesteia în mediu acid cu perhidrol în cantități destul de mari față de stoechiometrie conduce la desulfurarea poziției 2 a ciclului tiazolic, prin transformarea sulfului în sulfat, și dehidrogenarea pozițiilor *2*, *3*. Din soluție apoasă, tiamina se separă ca rodanură cu randament de 90% față de tioderivat și se transformă în clorură clorhidrat cu randamente foarte bune.

Faza de neutralizare a acidității după oxidare și purificare prin recristalizare din solvenți organici ridică probleme deosebite din cauza



(127)

instabilității termice a tiaminei formate. Neutralizarea H_2SO_4 se poate face pe schimbători de ioni sau cu NaOH, dar atunci rezultă baza liberă instabilă, ușor degradabilă. Evitarea încălzirii soluției datorită schimbului ionic se poate face cu $Ca(OH)_2$ sau $Ba(OH)_2$.

În organismul animal vitamina B_1 se resoarbe din tractul digestiv (o cantitate oarecare este sintetizată de microorganismele intestinale) și se transformă în ester pirofosforic ce acționează drept coenzimă. S-a dovedit că alături de carboxilaza din drojdia de bere această coenzimă, denumită cocarboxilază, acționează în decarboxilarea acidului piruvic rezultat în metabolizarea oxidativă a glucidelor. **Cocarboxilaza** se obține din pirofosfat și bromderivatul alcoolului tiaminic.

$$CH_3-CO-COOH \xrightarrow[\text{cocarboxilază}]{\text{carboxilază}} CH_3-CHO + CO_2$$

$$CH_3-CHO \xrightarrow[\text{piruvică}]{\text{oxidază}} CH_3-COOH$$

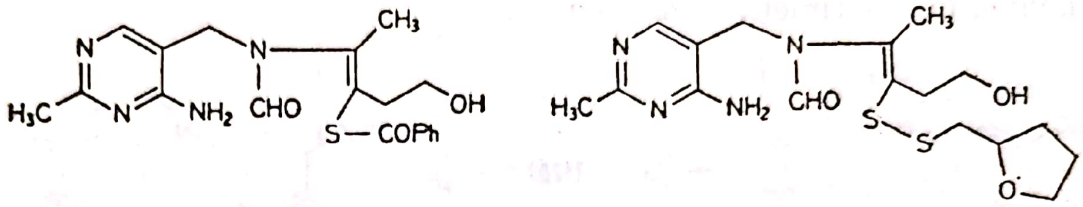
Prin acumularea acidului piruvic în organism reacțiile energetice sunt întrerupte. În primul rând afectate sunt celulele nervoase, când rezultă simptomele avitaminozei.

Scanned with OKEN Scanner

Compușii care diferă din punct de vedere chimic puțin față de Tiamină se manifestă ca antagoniști, ca la înlocuirea ciclului tiazolic cu imidazol sau piridină, a grupei amino cu hidroxil sau a grupei metil cu butil.

Un adult are nevoie aproximativ de 1 mg/zi, iar în cazurile de solicitări deosebite (sarcină, alăptare, alcoolism, hipertiroidism) mai mult. Se recomandă în bolile aparatului digestiv, hepatite, alcoolism, tratamente prelungite cu antibiotice sau sulfamide, când aportul prin microflora intestinală e nul și aceasta trebuie refăcută.

Se comercializează sub formă de clorură-clorhidrat de Tiamină sub denumirea de *Vitamina* B_1*. Chiar în doze mari nu este toxică. Se mai comercializează esterul pirofosforic (**Cocarboxilase**), esterul fosforic (**Benfotiamin,** *Vitanevril*) sau benzoic (**Bentiamin,** *Judolor*$^+$) al S-benzoil-tiaminei neciclizate și disulfurile acesteia cu tetrahidrofurfuril (**Fursultiamin,** *Judolor*$^+$) și acid tioctic (**Octotiamin,** *Jasivita*).

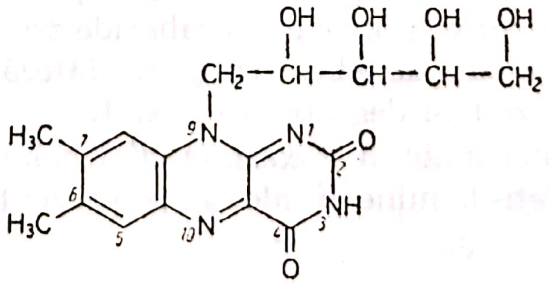


7.6.2. RIBOFLAVINA

Vitamina B_2 a fost izolată inițial din lapte (B l y t h 1879) și denumită lactocrom, culoarea sa galbenă intensă fiind responsabilă de cea a laptelui natural. Mai târziu s-au descoperit în ouă, ficat etc. substanțe de structură flavinică, care s-a constatat că sunt identice cu produsul izolat din lapte.

Prin studiul produselor ce alcătuiesc complexul B s-a putut evidenția un factor anti-beri-beri termolabil și un alt stimulator de creștere a microorganismelor termostabil. Acestea au primit denumirile de vitaminele F și G în S.U.A. și B_1 și B_2 în Anglia, ulterior generalizându-se denumirea europeană.

Structura chimică a vitaminei B_2 s-a dovedit a fi flavinică, rar întâlnită în natură. Conține un nucleu benzopterinic dimetilat și o catenă derivată din riboză, de unde și denumirea de **Riboflavină** atribuită 6,7-dimetil-9(*D*-ribitil)-izoaloxazinei (128):



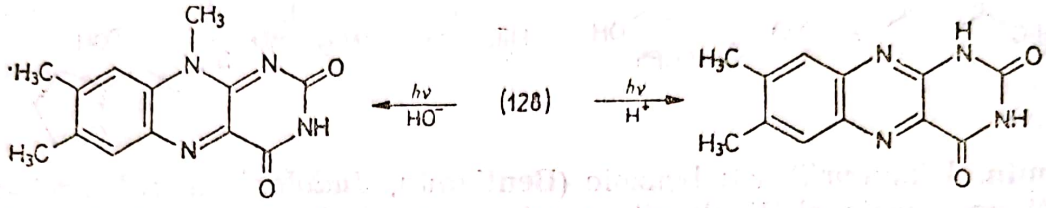
(128)

Se găsește în cantități mai mari în drojdie, ficat și lapte (10—35 γ/g) puțin în orz, grâu, carne (1 γ/g) și foarte puțin în cartofi, morcovi (0,1 γ/g).

Scanned with OKEN Scanner

Sunt greu de apreciat simptomele carenței de vitamina B_2 deoarece acestea sunt caracteristice întregului complex B. Totuși unele tulburări de natură dermatică (zăbală, asprirea pielii în jurul nasului) și oftalmică (fotofobie, vascularizarea corneii, pierderea acuității vizuale) sunt foarte caracteristice.

Riboflavina e o pulbere aciculară, galben-portocalie, cu gust amar, ale cărei soluții apoase neutre au o intensă fluorescență galben-verde folosită în metodele analitice de determinare. Soluțiile acide sunt stabile și la cald, dar în mediu alcalin se degradează rapid. Sub acțiunea luminii UV soluțiile își pierd fluorescența și activitatea biologică cu formarea în mediu acid a lumicromului (6,7-dimetil-aloxazina) și în mediu alcalin a lumiflavinei (6,7,9-trimetil-izoaloxazină):



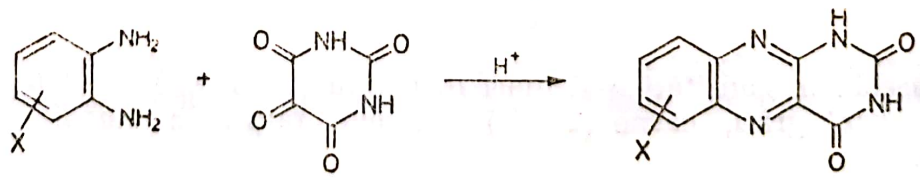
Izolarea Riboflavinei din surse naturale (ficat, drojdie, zer de lapte, extract de malț) se bazează pe adsorbția pe pământ decolorant din soluții acide, desorbție cu un amestec alcool-apă-piridină, reabsorbție pe PbS, desorbție și precipitare, apoi purificare până la puritate farmaceutică. Procedeul laborios și scump a fost abandonat.

S-au făcut încercări de separare din mediile de cultură: unele specii de bacterii lactice și butirice, care nu sunt capabile de biosinteza riboflavinei, o acumulează în cantități mari (115 respectiv 136 γ/g biomasă). Biomasa se poate folosi ca biostimulator în zootehnie, dar restrângerea producerii fermentative a acizilor lactic și butiric face ca procedeul să se abandoneze.

Se poate obține prin biosinteză cu ajutorul microorganismelor selecționate de tipul Ashbya gosspii ce produc chiar și 5 000 γ/ml mediu de cultură. Prin atomizarea directă a mediului de cultură (riboflavina e stabilă termic) rezultă un produs destinat hranei animalelor. Acesta mai conține cantități de zaharuri și proteine. Prin separarea din mediu de cultură și purificare rezultă produsul destinat uzului uman.

Metoda biosintezei este concurată și depășită ca performanțe economice de sinteza chimică. Cum riboza necesară se obține din surse naturale sau din modificarea chimică a unor monozaharide naturale (de exemplu, glucoza), actualele metode de obținere prin sinteză a riboflavinei pot fi considerate semisinteze mai degrabă decât sinteză totală.

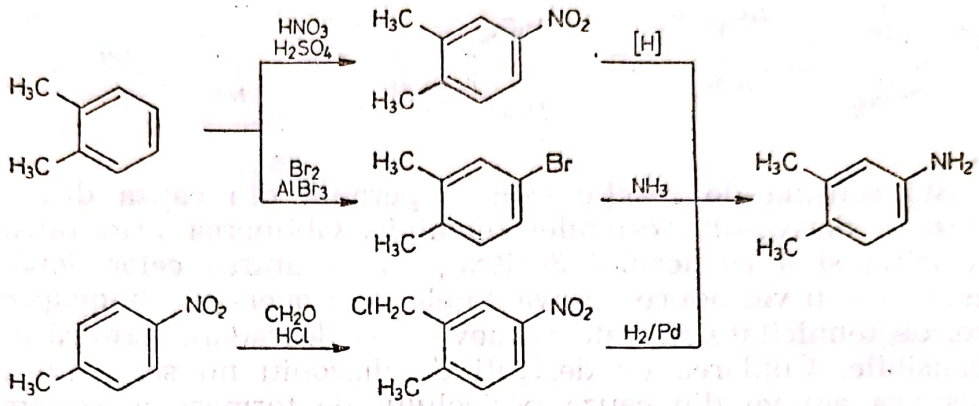
Nucleul central benzopteridinic al aloxazinei sau izoaloxazinei se obține prin ciclizarea unei o-fenilen-diamine cu aloxan în prezența acizilor slabi:



Scanned with OKEN Scanner

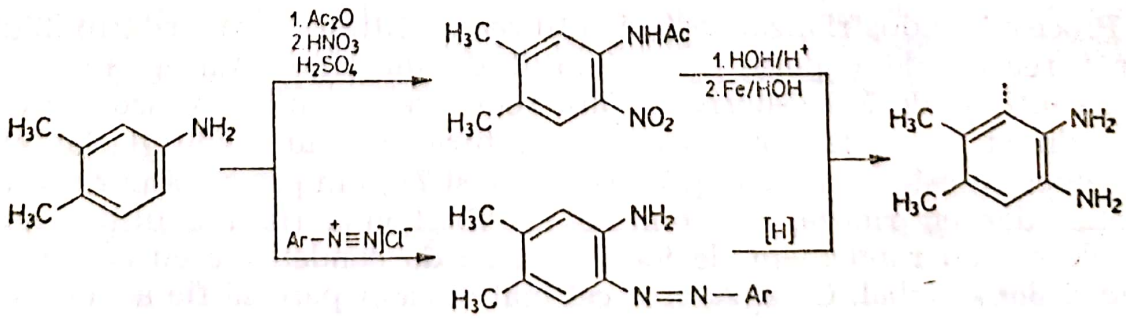
Aloxanul rezultă cu randamente bune la oxidarea acidului barbituric cu bicromat în mediu acid sau, mai bine, cu anhidridă cromică. Într-o variantă a sintezei clasice se folosește chiar acidul barbituric. Alte materii prime folosite sunt: *o*-xilidina, *o*-fenilen-diamina corespunzătoare, riboza și derivatul său tetra-acetilat.

3,4-Dimetil-anilina și *1,2*-diamino-*4,5*-dimetil-benzenul se obțin printr-o succesiune de reacții de nitrare, halogenare, clor-metilare, reducere și cuplare cu săruri de diazoniu:

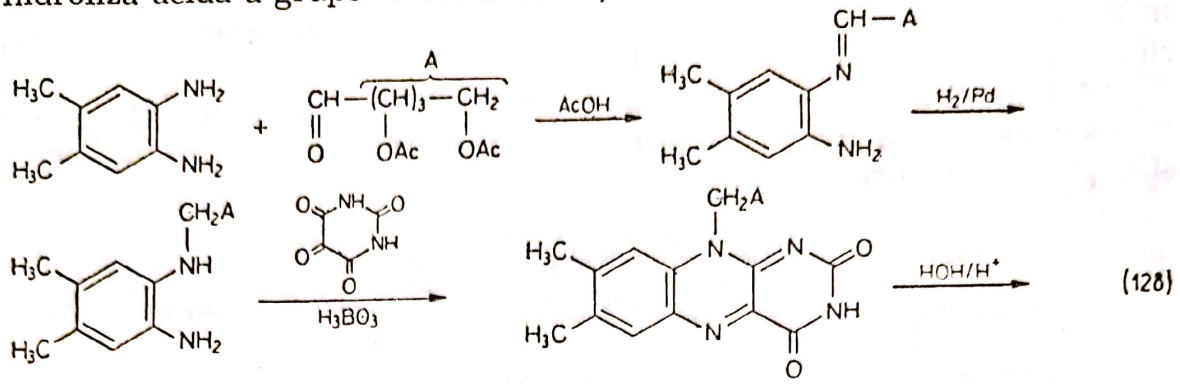


Procesele de substituție a nucleului aromatic al *o*-xilenului și *p*-nitrotoluenului sunt selective și decurg cu randamente bune. Chiar și bromurarea decurge cu randament de 85%. Reducerea cu fier și apă ridică unele probleme de separare din masa de reducere, iar cea catalitică a nitro-xilenului și derivatului nitro-clormetilat în proces discontinuu necesită aparatură standard. Amonoliza sub presiune a halogeno-derivatului la 195°C în prezența Cu sau CuCl dă de asemenea o xilidină liberă de izomeri cu randamente de 79%.

Introducerea celei de a doua grupe aminice se face fie pe aceeași cale a nitrării fie prin cuplare cu un compus de diazoniu. Reacțiile de nitrare, hidroliză și reducere decurg fără probleme deosebite conform procedeelor fundamentale. Cuplarea cu compuși de diazoniu dă un amestec de azoderivați în care derivatul de cuplare în *2* se află în cantități mici. Unul din cei mai avantajoși compuși de diazoniu ca obținere, stabilitate și reactivitate este clorura de *p*-nitro-fenil-diazoniu. Prin reducere cu metale în mediu acid sau, mai avantajos, cu hidrosulfit în fază apoasă alcalină rezultă produsul dorit și mici cantități de diamină *1*, *2*, *3*, *4*. De acest dezavantaj nu este scutită nici metoda de nitrare-reducere. Este necesară o purificare suplimentară.

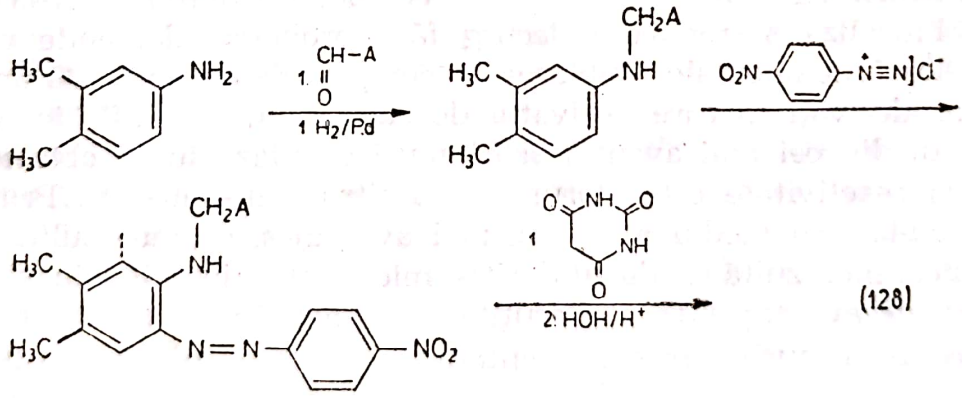


Prin condensare cu tetra-acetil-riboză, hidrogenare catalitică a dublei legături și condensare cu aloxan rezultă structura izoaloxazinică, iar prin hidroliza acidă a grupelor acetil se obține riboflavină:



(128)

Această schemă de reacție este inoperantă din cauza dificultăților de sinteză a derivatului *o*-fenilen-diaminic. Obținerea prin nitrare implică apariția și a izomerului 2-nitrat, iar separarea celor două amine prin distilare sub vid aduce dezavantajele unei operații tehnologice suplimentare, de tehnicitate ridicată și inevitabila degradare termică a diaminelor sensibile. Cuplarea cu derivați de diazoniu nu se poate executa direct asupra aminei din cauza pericolului de formare a azo-aminei și compușilor de degradare a acesteia. Este nevoie ca gruparea aminică să fie protejată, dar fără reducerea bazicității nucleului aromatic. Aceasta se face prin condensare direct cu riboză sau tetra-acetil-riboză, apoi reducere. Prin reacția xilidinei cu riboză în metanol la 80—100°C și 25 at, apoi hidrogenare catalitică fără izolarea produsului azo-metinic se obține 3,4-dimetilfenil-ribitil-amina cu randament de 68%. Acest derivat se poate supune reacției de nitrare sau cuplare cu compuși de diazoniu. Procesul este însoțit inevitabil de cetalizare și izomerizare a ribozei la forma furanozică, respectiv arabinoză, ceea ce face să fie preferat derivatul tetra-acetilat, care rezultă de altfel și din procesul de obținere din glucoză.



(128)

Procesul industrializat astăzi utilizează N(tetra-acetil-ribitil)xilidina într-o reacție de cuplare cu derivatul de diazoniu. Alături rezultă și mici cantități de 2-azo-derivat. Fără reducerea punții azo, azo-derivatul trece direct la condensare cu acid barbituric în acid acetic glacial, când randamentul este de 81% în produs tehnic și 71% în produsul pur. Aceeași reacție, dar cu riboză, va conduce la riboflavină (fără o ultimă etapă hidrolitică) cu randament de 90% pe faza de condensare cu acid barbituric și 38% global. Catalizatorul cel mai eficient pare să fie acidul boric.

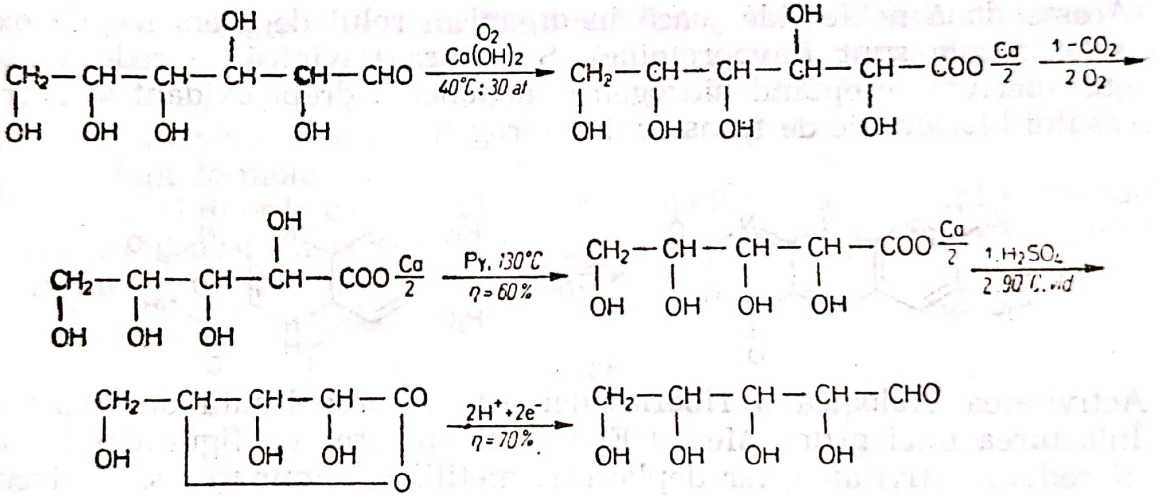
Scanned with OKEN Scanner

Prezența unei oarecare cantități de 2-azoderivat nu deranjează, deoarece acesta nu poate reacționa cu acidul barbituric din motive sterice și se va elimina în procesul de purificare a produsului tehnic.

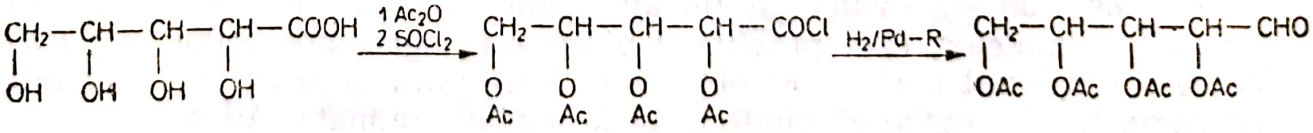
Alte metode care folosesc reacția ribozei, arabinozei, ribozaminei cu derivați ca xilidina, 6-nitro-xilidina sau *1,2*-diamino-*4,5*-dimetil-benzenul mono-acilat cu cloroformiat de etil au randamente mult inferioare metodei precedente (4,5—16% față de riboză).

Riboza necesară sintezei se poate obține printr-un proces extractiv din drojdie de bere al cărei constituent este. Este conținută în acizii nucleici, care formează o bună parte din materialul celular al organismelor inferioare. Prin hidroliză acidă, precipitarea fracțiunilor proteice și purificări succesive se obține riboza. Procesul este laborios și s-au pus la punct semisinteze ce au ca punct de plecare glucoza și folosesc metodele chimiei zaharidelor.

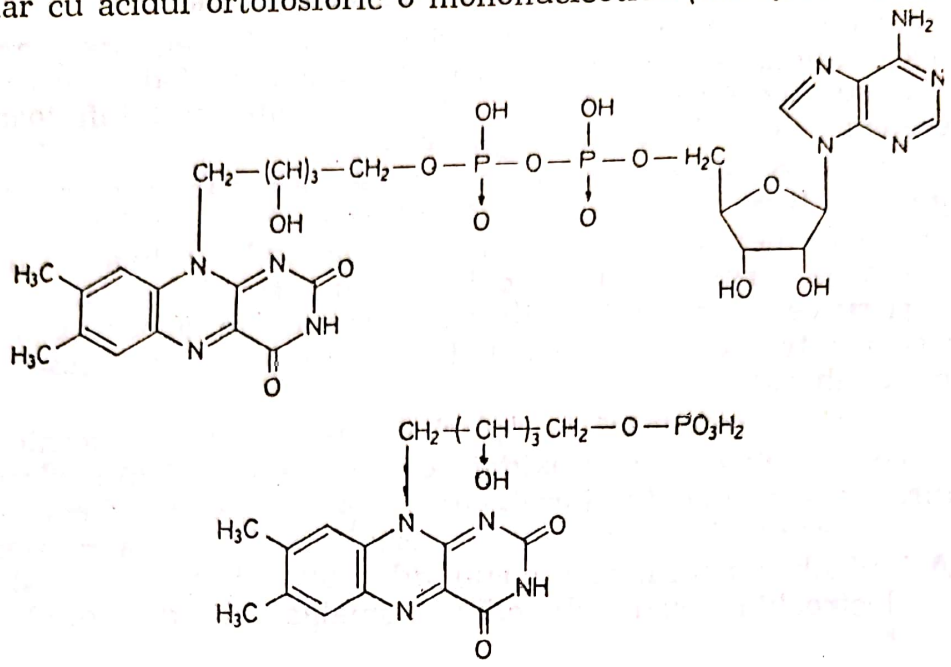
Sinteza clasică procedează la decarboxilarea acidului gluconic și epimerizarea celui arabonic. Prin oxidare cu aer a glucozei în mediu alcalin rezultă direct o sare a acidului arabonic. Aceasta se separă și epimerizează sub acțiunea piridinei la derivatul ribozic prin modificarea configurației C^2. Acidul liber, prin încălzire sub vid la 90°C, lactonizează, și lactona se reduce electrochimic sau sub acțiunea amalgamului de sodiu la riboză:



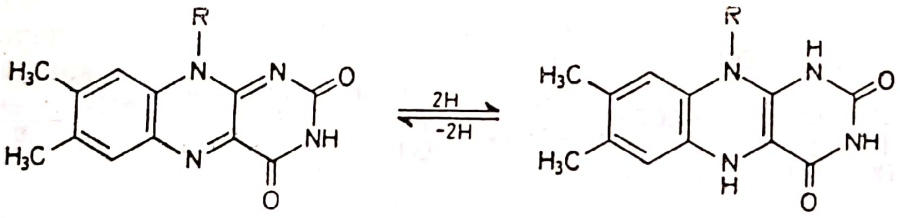
Etapa cea mai dificilă în acest proces este de reducere a lactonei, care decurge lent și nespecific cu conversii și randamente modeste. Descoperirea catalizatorilor formați din metalele nobile depuse pe suport apoi otrăvite parțial cu compuși de sulf, a deschis calea unei alte metode industriale care s-a impus repede. Reducerea catalitică a clorurilor acide cu un catalizator de paladiu parțial otrăvit cu compuși ai sulfului (catalizator Rosenmund) conduce la aldehide. Clorura acidului ribonic se obține prin acțiunea $SOCl_2$ asupra acidului tetra-acetilat (pentru protejarea grupelor hidroxilice de înlocuirea cu clorul din $SOCl_2$). Reducerea Rosenmund a clorurii dă cu randamente bune tetra-acetil-riboza, care fără hidroliză se folosește în fabricarea riboflavinei sintetice:



În organism riboflavina intră în componența a două nucleotide. Cu acidul pirofosforic și adenină dă o dinucleotidă (flavin-adenin-dinucleotidă), iar cu acidul ortofosforic o mononucleotidă *(Riboflavin-fosfat*).*



Aceste două nucleotide joacă în organism rolul de coenzime de oxidare (oxidazele sunt flavoproteine). Structura flavinică se reduce ușor la leuco-derivat acceptând hidrogen și acționează drept oxidant în cadrul procesului biocatalitic de transfer de hidrogen:



Activitatea biologică a riboflavinei este riguros legată de structura sa. Înlocuirea unei grupe Me cu Et sau modificarea configurației C^4 din ribitil reduce activitatea, iar deplasarea metililor, eliminarea sau înlocuirea lor cu clor sau inversarea configurației C^2-ribitil conduce la antagoniști.

Cantitatea necesară omului este de circa 2 mg/zi și este introdusă în organism odată cu alimentele unei diete echilibrate. Avitaminoza este rară. Cantitățile cele mai mari sunt utilizate în zootehnie sub formă brută ca biostimulator.

Soluția apoasă se recomandă în keratoză nazală și adiacentă, dermatită ano-genitală, iritație conjunctivală, fotofobie etc., sub denumirea de *Vitamina B_2*.*

7.6.3. PIRIDOXINA

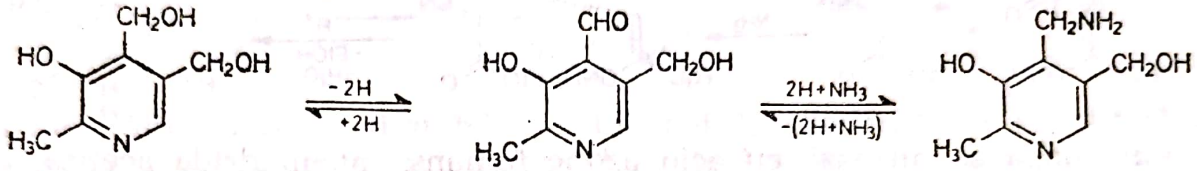
În 1930—35 s-a evidențiat un alt factor vitaminic B esențial pentru nutriția animalelor, care previne și vindecă pelagra șobolanilor. S-a izolat din complexul B și a fost obținut în stare pură în 1938. A fost numit vitamina B_6 și, pentru că vindeca unele leziuni cutanate, Adermină.

Scanned with OKEN Scanner

Avitaminoza B_6 provoacă la animalele de experienţă anemie, leziuni cutanate, iar la maimuţă arterioscleroză, carii şi ciroză hepatică. La om simptomele acestei avitaminoze sunt mai puţin cunoscute şi se încadrează în cele caracteristice complexului B. La copii se ştie că produce tulburări nervoase şi anemie.

Această vitamină se găseşte în concentraţii mai mari în drojdia de bere (3—75 γ/g), ficat de morrhua (4—30γ/g) şi germeni de grâu (37 γ/g) şi în cantităţi mult mai mici în alte vegetale ca orezul nedecorticat, varză şi mere (3 γ/g, respectiv 0,9 şi 1,4 γ/g).

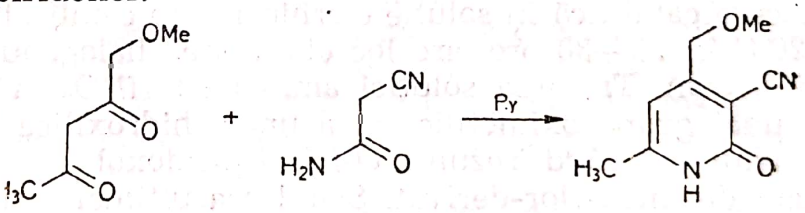
S-a constatat că această vitamină există în natură sub trei forme diferenţiate chimic, toate cu o structură piridinică polisubstituită. Acestea sunt un alcool (piridoxol), o aldehidă (piridoxal) şi o amină (piridoxamină) care în organism se transformă reversibil în cadrul unui echilibru decis de necesarul de vitamină al organismului. Pentru toate aceste forme se utilizează genericul de **„Piridoxină"**:



(129)

Structura relativ simplă a **Piridoxolului** (129) şi stabilitatea mult mai mare decât a celorlalte două forme face ca sinteza chimică să vizeze mai ales obţinerea sa. Este *4,5*-dihidroximetil-*3*-hidroxi-*2*-metil-piridina. In vitro sau in vivo acesta trece uşor în amina primară sau aldehidă, care sunt de fapt formele biologic active.

Pentru obţinerea ciclului piridinic se apelează la derivaţii β-dicetonici: metoxiacetil-acetona condensează cu cianacetamida în prezenţa piridinei cu formarea piridonei:



Cianacetamida se obţine la amonoliza esterului cianacetic în soluţie apoasă amoniacală cu randamente bune.

$$NC-CH_2-COOMe \xrightarrow{NH_3} NC-CH_2-CONH_2$$

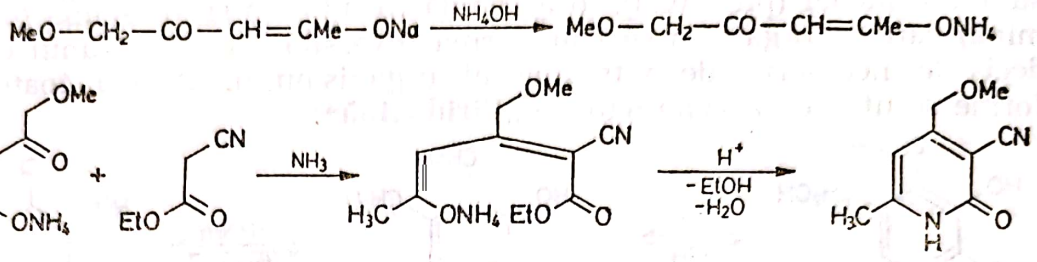
Componenta dicetonică are ca materie primă esterul monocloracetic, care se obţine la 0°C din acidul respectiv şi o soluţie MeOH—H_2SO_4 1 : 1 şi distilarea stratului organic. Reacţionează exoterm cu o soluţie metanolică de metoxid la 60—65°C cu formarea esterului metoxi-acetic. După distrugerea MeONa cu HCl, filtrarea NaCl şi concentrare rezultă un ester de 95% concentraţie cu randament de circa 90%. Acesta condensează cu acetona în prezenţa sodiului metalic în solvent anhidru cu formarea sării de sodiu a metoxi-acetil-acetonei:

$$ClCH_2COOH \xrightarrow[H_2SO_4]{MeOH} ClCH_2COOMe \xrightarrow[MeOH]{MeONa} MeO-CH_2-COOMe$$

$$MeO-CH_2-COOMe + HCH_2COCH_3 \xrightarrow[-MeOH\ -H_2]{Na} MeO-CH_2-CO-CH=CMe-ONa$$

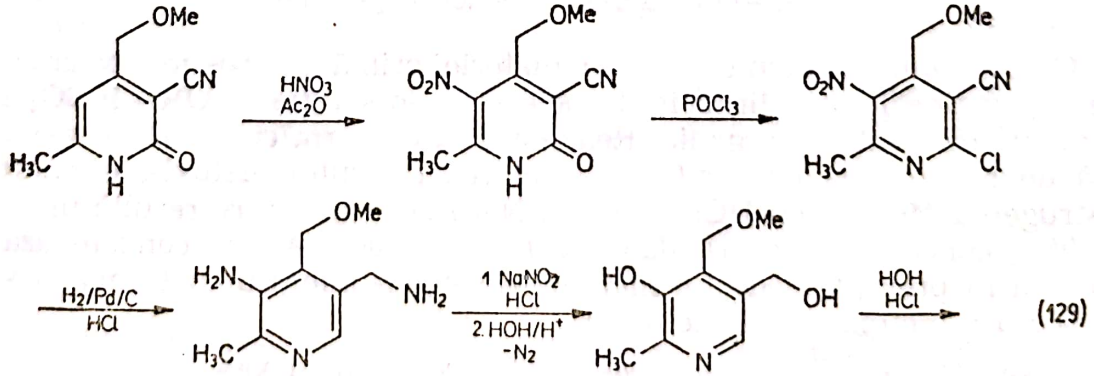
Scanned with OKEN Scanner

Obținerea dicetonei și condensarea sa la metilenul activ al componentei cian-acetice are loc în condiții similare (mediu anhidru și cataliză puternic bazică), din care cauză se preferă la aplicarea industrială îmbinarea lor în aceeași etapă tehnologică. Etapa de amidare a componentei cian-acetice nu este necesară pentru activarea metilenului, deci poate fi efectuată ulterior. În toluen la 20—60°C metoxi-acetatul reacționează cu acetona anhidră în prezența sodiului metalic. Ciclizarea se poate face ușor la introducerea unei soluții apoase amoniacale în pasta toluenică de enolat și ester cian-acetic. Reacția decurge la 20°C, 24 ore. Din soluția apoasă, piridona precipită prin acidulare și răcire la 0°C rezultând cu un randament global de 40—45%.



Piridona se nitrează cu acid azotic fumans, în anhidridă acetică, la 70—75°C în condiții energice, justificate de bazicitatea mică a heterociclului. Prin turnare peste gheață precipită nitro-piridona, care se obține cu un randament de abia 50%. În condiții anhidre, în solvent organic aceasta se aromatizează prin pierderea oxigenului carbonilic cu ajutorul $POCl_3$. În clorbenzen la 110—120°C rezultă 2-clorderivatul și o serie de produse rășinoase de condensare superioară. Faza organică se purifică de compușii anorganici prin spălare cu saramură și după distilarea azeotropică a clorbenzenului rezultă derivatul 2-clorpiridinic. Din cauza rășinilor inevitabile, randamentul nu depășește 60%.

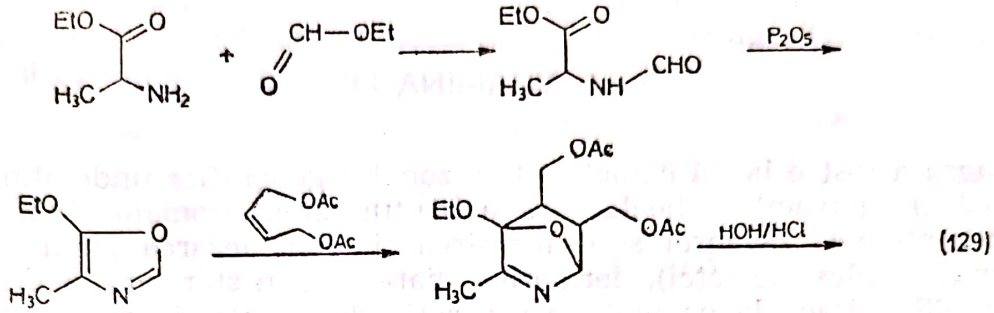
Prin reducere catalitică în soluție clorhidrică cu catalizator de cărbune paladat, la 20°C în 25—30 ore, are loc eliminarea halogenului, reducerea grupei nitro și cian. Tratarea soluției aminei cu HNO_2 la 80°C conduce la formarea unei grupe oximetilice și a uneia hidroxilice în locul celor două grupe aminice, când rezultă *O*-metil-piridoxol cu randament de circa 75% față de nitro-clor-derivat. Scindarea ultimei grupe eterice are loc în condițiile unei hidrolize energice. Cu o soluție de HCl, hidroliza la 150°C sub presiune durează câteva ore și are un randament de 70% în produs pur recristalizat.



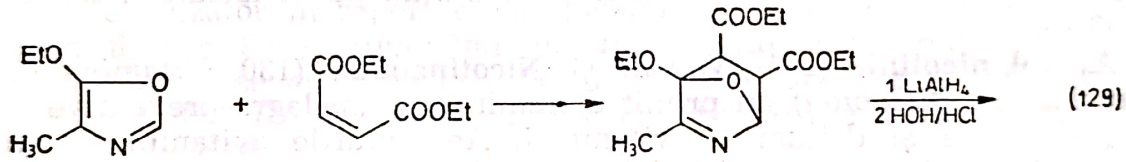
(129)

Deși metoda are randamente globale de 6—8,5%, accesibilitatea materiilor prime și condițiile standard de lucru au impus-o pentru aplicare industrială.

Se pare că astăzi sintezele clasice ale ciclului piridinic pierd teren în favoarea uneia mult mai economică și productivă. Numărul de faze mult mai mic și randamentele bune au impus o sinteză dien a 5-etoxi-4-metil-oxazolului cu *1,4*-diacetoxibutenă-*2*, apoi hidroliza acidă a grupelor eterice și esterice ale compusului biciclic. Se utilizează *dl*-alaninat de etil care se formilează cu acid formic sau formiat de etil și se ciclizează cu pentaclorură sau pentoxid de fosfor. La cald oxazolul format suferă o reacție dien cu derivatul butenic, iar produsul de reacție hidrolizează la cald cu HCl 1—3% la 140—150°C în autoclavă.

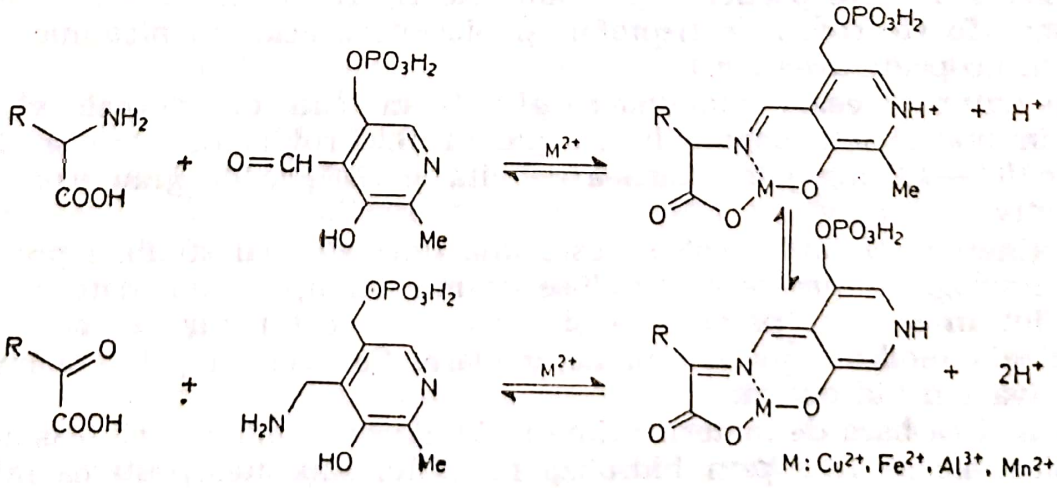


Dificultățile obținerii și stabilizării butenei *1,4*-disubstituite a făcut să se încerce și componente mai stabile chiar dacă se introduce o etapă suplimentară. Utilizarea esterului maleic conduce printr-o sinteză similară la esterul acidului corespunzător, care se reduce cu un reactiv (scump) de hidrură de litiu și aluminiu la același piridoxol:



Biosinteza piridoxinei ar putea fi de asemenea o posibilitate de obținere tehnică. Ea poate concura cu metoda clasică a nitro-piridonei (handicapată de numărul mare de faze și de randamentele modeste), dar nu cu sinteza dien. Se știe că utilizând Candida albicans și acidul glioxilic drept precursor (schelet pentru B_6) se obține piridoxal, dar metoda nu a ajuns la faza industrială.

Fosfatul piridoxalului este o coenzimă implicată în metabolismul aminoacizilor, în reacții de dezaminare și trans-aminare. Intervine în transformarea cetoxizilor în aminoacizi și invers:



Alterarea elementelor structurale necesare acestei reacții conduce la antagoniști. Doar derivatul simetric cu punte disulfurică în 5 s-a dovedit util ca bun psihotonic (*Encefabol*, **Piritinol***).

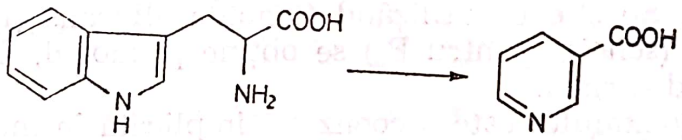
Clorhidratul de piridoxol (*Vitamina B_6**) și esterul fosforic al piridoxalului (*Pleomix B^+*) sunt prescrise în unele dermatite, boala de radiații, în profilaxia cariilor dentare și, în asociere cu medicamentele specifice, în tulburări nervoase cardiace etc. Cantități importante de piridoxină brută se folosesc în zootehnie.

~ Cantitatea necesară organismului uman adult este de 1—2 mg/zi.

7.6.4. VITAMINA PP

Pelagra a fost o boală caracteristică zonelor geografice unde alimentul principal era porumbul, boală care a bântuit și în România înainte de 1940. Simptomele pelagrei sunt înroșirea și chiar lezarea pielii și mucoaselor (mai ales ale feței), dermatite, diaree, și, în stări grave, demență (sindrom 3D). Dacă la oameni apar o serie de tulburări gastro-intenstinale, nervoase și dermatice, la animale, simptomatica este mult diferită: la câine de exemplu, apare o lipsă a apetitului pentru hrană și apă și o colorare în negru-albăstrui a limbii. Inițial s-a crezut că această boală „de primăvară" se datorește unei toxine din porumbul alterat. Ulterior această dermatită caracteristică s-a vindecat cu acid nicotinic și nicotinamidă, compuși ce fac parte din complexul B și care s-au putut izola din sânge și hematii.

Acidul nicotinic (131, *Niacin*) și **Nicotinamida** (130, *Vitamina PP**, *Niancinamid, Nicobion*) au primit denumirea de „pelagra-preventive factor", de unde și denumirea vitaminei. Ameliorările avitaminozei sunt spectaculoase: înroșirea pielii și leziunile bucale sau dermatice dispar în 24 ore, ca și grețurile, diareea și vomele, iar delirul formelor grave de pelagră încetează și demenții devin lucizi uneori peste noapte.



În organism se formează din triptofan printr-o succesiune de reacții enzimatice la care participă și vitaminele B_1, B_2 și B_6. Porumbul are un conținut foarte redus de triptofan și biosinteza acidului nicotinic în organism nu poate avea loc.

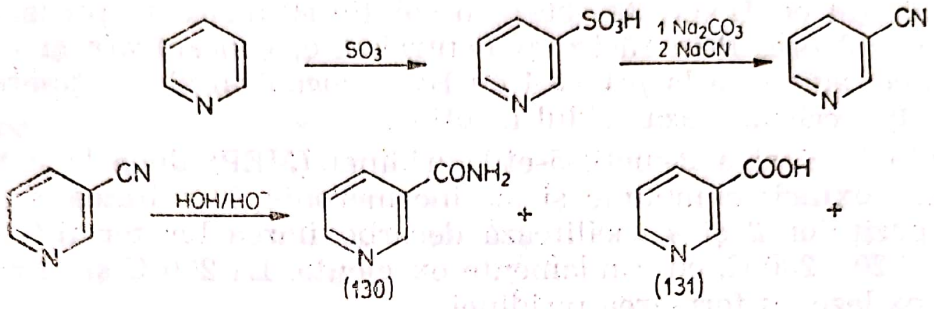
În natură această vitamină se găsește în toate organismele vii, mai ales în materialele bogate în complexul B. Drojdia de bere și ficatul conțin 0,3—1,2 mg/g, iar carnea de vită și tărâțele de grâu 0,05—0,11, respectiv 0,01 mg/g.

Obținerea acidului nicotinic este una din cele mai studiate probleme ale tehnologiei organice de produse de mic tonaj, nu atât datorită aplicării lui în scopuri preventive și terapeutice cât pentru caracterul de tehnologie model a procesului de oxidare. Se prepară printr-o metodă oxidativă sau hidrolitică.

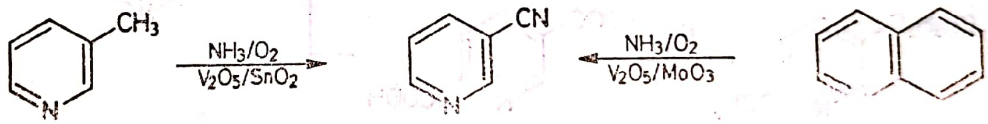
Având ca bază de materii prime piridina cocso-chimică, sinteza acidului nicotinic se face prin hidroliza nitrilului său. Reactivitatea mică a

Scanned with OKEN Scanner

nucleului piridinic slab bazic face ca substituția sa să decurgă greu cu reactanți electrofili. Sulfonarea piridinei cu oleum 20% SO_3 la 230°C în 2 ore sau cu SO_3 lichid în autoclavă în prezența unor catalizatori (compuși ai Hg^{2+}) conduce la acidul piridin-3-sulfonic. Sarea de sodiu a acestuia cu soluție concentrată de NaCN la 200°C sub presiune duce la nitrilul acidului nicotinic. Hidroliza acestuia sub presiune cu soluție alcalină diluată (0,1 *n* KOH, de ex.), 1,5 ore dă la 260°C un amestec în care predomină amida și acidul. Nitrilul nereacționat distilă, amida și acidul se extrag cu AcOEt, iar nicotinatul de amoniu, ce rezultă la concentrarea soluțiilor apoase, prin încălzire la 150°C se transformă în amidă. Randamentul hidrolizei după valorificarea tuturor fracțiunilor atinge 95%, iar puritatea acidului nicotinic 97%.



Amoxidarea în flux continuu cu un amestec aer-amoniac în fază gazoasă pe catalizator $V_2O_5/SnO_2/TiO_2$ a β-picolinei la 345°C într-un reactor tubular produce nitril nicotinic cu un randament de 86%. La 390°C cu același catalizator în raport molar picolină/oxigen/amoniac 1/48/50, randamentul este 90%. Supunând amoxidării chinolina, pentru obținerea aceluiași nitril se apelează la condiții încă mai drastice (460°C catalizator V_2O_5/MoO_3). Cu chinolină tehnică de concentrație 67% randamentele sunt abia de 41%.



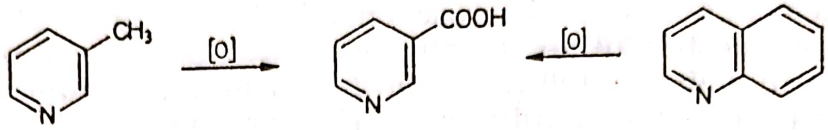
Metodele oxidative sunt marcate de stabilitatea mare la oxidare a ciclului piridinic. Agenții uzuali de oxidare: H_2CrO_4, $KMnO_4$, HNO_3, oxidează cu ușurință o catenă laterală, în condiții energice chiar un ciclu aromatic benzenic, fără degradarea ciclului piridinic.

Oxidării cu diverși agenți oxidanți se supun unele baze piridinice: β-picolina, nicotina, anabazina, chinolina, 8-oxi-chinolina, 5-etil-2-metil-piridina, etc. Inițial s-a apelat la nicotina din resurse naturale care s-a degradat oxidativ cu acid azotic la fierbere în vase deschise cu evaporarea unei părți din acid. Chiar în instalație închisă, cu recuperarea excesului mare de HNO_3, prin fierbere 8—12 ore cu HNO_3 56%, neutralizare (la *p*H=3,1—3,7), cristalizare și recristalizare, randamentul nu depășește 70%. Prețul ridicat al nicotinei naturale și cantitățile disponibile mici înlătură procedeul de la eventualitatea industrializării.

Din bazele piridinice cocso-chimice prin distilare se poate obține o β-picolină tehnică ce mai conține γ-picolină și 2,6-lutidină. Eliminarea acestora prin distilarea azeotropică cu AcOH sau apă dă o picolină de peste 95%, corespunzătoare obținerii acidului nicotinic. Oxidarea se poate face cu $KMnO_4$, scump și deficitar pe plan mondial, $Na_2Cr_2O_7$ în acid

Scanned with OKEN Scanner

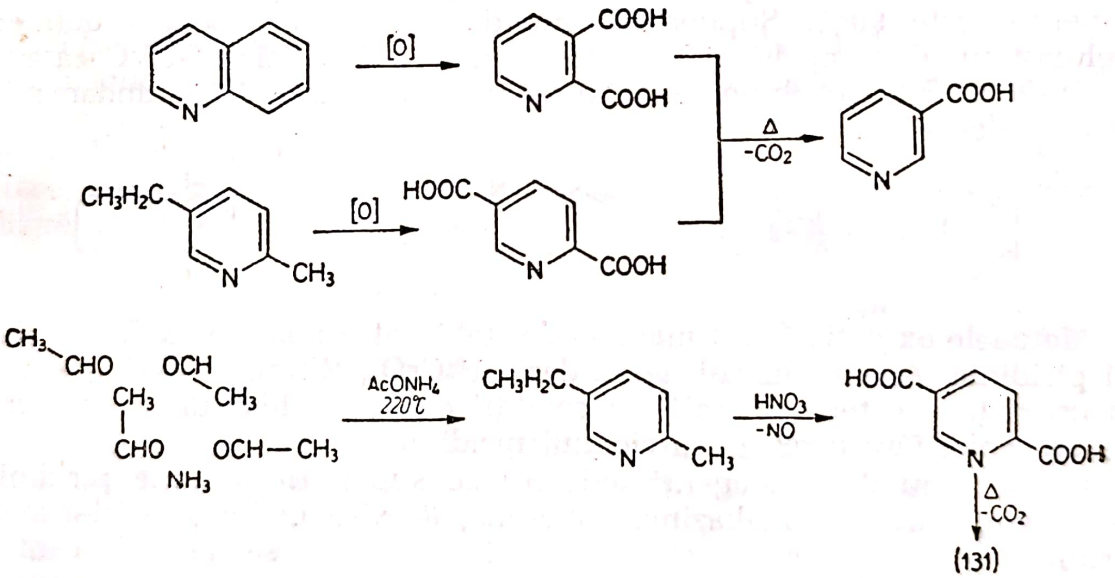
sulfuric, obținut din cromit de import și punând problemele valorificării Cr^{3+} și a toxicității apelor ce-l conțin, dioxid de seleniu și acid sulfuric la temperatură ridicată cu degajare de SO_2 în condiții de coroziune avansată a reactoarelor de fontă silicioasă, cu acid azotic 30—50% la temperatură în condiții de coroziune extremă sau conținând acid sulfuric pentru reducerea acesteia.



Oxidarea chinolinei de sinteză, ieftină, obținută prin skraupificare, se face cel mai ieftin cu HNO_3 33—56% în soluție sulfurică în prezența V_2O_5 la 220°C în 12 ore. Prin răcire și neutralizare, concentrare și filtrarea Na_2SO_4, apoi aducerea la *p*H=3,4 cu HCl concentrat și menținerea timp de 8 ore la 0°C cristalizează acidul nicotinic.

Utilizarea chinolinei și a *2*-metil-*5*-etil-piridinei (MEP) duce la acizi intermediari dicarboxilici: chinolinic și izocincomeronic. Densitatea electronică mică a pozițiilor *2* și *4* facilitează decarboxilarea lor termică la acid nicotinic, la 220—230°C, cu randamente excelente. La 260°C și acesta începe să decarboxileze cu formarea piridinei.

Apelând la industria organică de sinteză se obține acid nicotinic în flux continuu pe mari instalații industriale, prin oxidarea MEP cu HNO_3 la temperatură și presiune.



Acetaldehida în prezența H_2SO_4 98—99% la 28°C se transformă, printr-o violentă reacție exotermă (răcire cu solă), în *para*-acetaldehidă în 10—12 ore, funcție de mărimea șarjei. După neutralizare și distilare sub vid se separă la 75—100°C/0,3 at *para*-acetaldehida de 99% cu randament de 95%. Aceasta este stabilă în timp, depolimerizează la cald în prezența acizilor și are întrebuințări multiple în sinteza organică în locul acetaldehidei volatile și reactive.

O emulsie apoasă de *para*-acetaldehidă stabilizată cu emulgator, cu o soluție amoniacală 30—35% și puțin AcOH pentru obținerea catalizatorului de $AcONH_4$, într-un sistem de trei reactoare tubulare încălzite

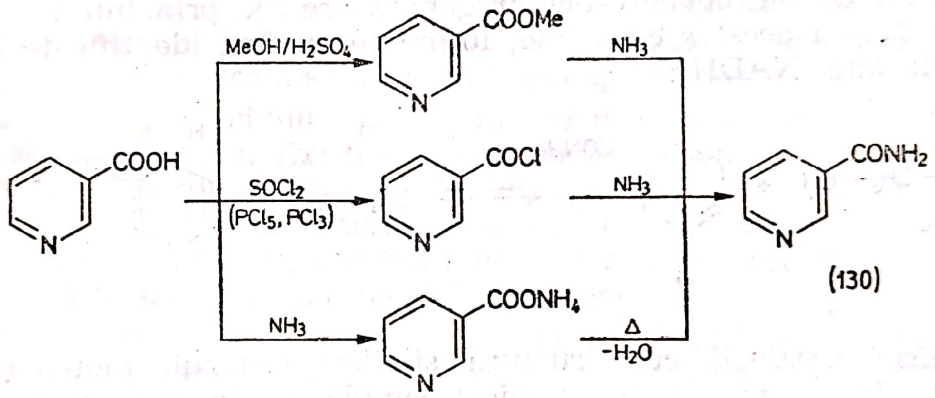
Scanned with OKEN Scanner

cu difil la 230°C/330 at, în sistem continuu, printr-o reacție slab exotermă, dă un amestec de reacție, ce conține alături de mult amoniac și MEP, α- și γ-picolină, din care se separă prin detentă amoniacul și prin distilare-rectificare MEP 98%, cu randament 65%.

Oxidarea MEP în condiții blânde (permanganat la rece) dă acidul metil-nicotinic și în condiții energice (permanganat la cald, HNO_3 diluat), acidul izocincomeronic. Oxidarea cu permanganat și acid azotic implică mari cantități de reactanți (8 moli respectiv 6 moli), dar aceste cantități se reduc la introducerea aerului în amestecul de reacție. Un amestec de 12,5% MEP și 33% HNO_3, în fază apoasă la 185—190°C/18 at, cu injecție de aer, printr-o reacție puternic exotermă, dă acidul izocincomeronic. La 250°C, într-o oră, decarboxilează la acid nicotinic cu randament cantitativ. Prin neutralizare la *p*H=3,4, răcire, centrifugare și recristalizare din apă rezultă acidul nicotinic farmaceutic cu randament 80%.

Procesul este modern, de înaltă tehnicitate, în condiții extreme și necesită o aparatură pretențioasă. Punctul sensibil al tehnologiei sunt reactoarele de oxidare confecționate din oțel înalt aliat. Sunt supuse unui puternic proces de coroziune, mai ales la cusăturile sudate.

Nicotinamida se obține principial prin trei procedee: din clorura, esterul și sarea de amoniu a acidului nicotinic:



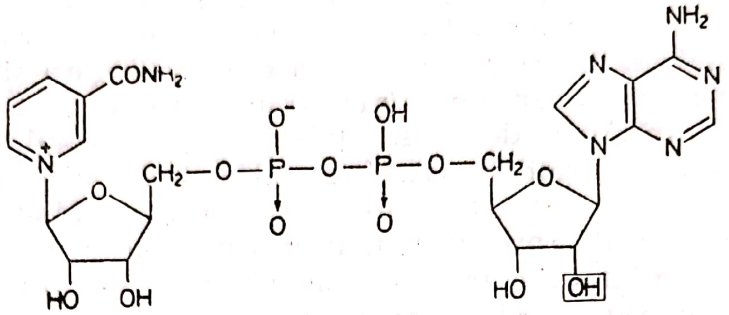
Esterificarea are loc prin introducerea acidului nicotinic într-o soluție sulfurică de metanol (20%) sub răcire, apoi refluxare 10 ore și recuperare prin distilare a metanolului. Prin neutralizare cu amoniac și extracție cu benzen, apoi distilarea solventului rezultă nicotinatul de metil brut, cu randament de circa 65%. Barbotarea amoniacului gazos în esterul lichid timp de 8—10 ore, apoi perfectare 12 ore la —5°C dă o suspensie cristalină de amidă care se filtrează, se spală și se usucă la 60°C, rezultând amida nicotinică cu randament de 75%.

Amestecarea acidului nicotinic cu soluție amoniacală în prezența a mici cantități de acid fosforic conduce la o suspensie consistentă de nicotinat de amoniu, care se fluidifică abia peste 100°C. Încălzirea directă până la 200—210°C a reactorului pentru distilarea apei cu barbotare de amoniac gazos, conduce la o topitură brută de nicotin-amidă. Aceasta se purifică prin decolorarea cu cărbune și recristalizare din etanol, cu un randament global de 55%. Metoda este de departe cea mai simplă din punct de vedere a aparaturii, iar randamentele sunt comparabile cu cele ale metodei anterioare.

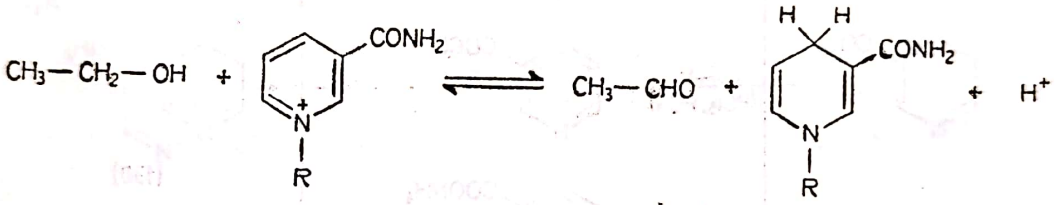
Prin aceste metode se obțin pe plan mondial peste 500 t anual de amidă și peste 1 000 t/an acid nicotinic, din care marea majoritate se utilizează în zootehnie.

Scanned with OKEN Scanner

În celula vie Nicotinamida intră în structura unor coenzime ce joacă un important rol metabolic în procesele de hidrogenare (acetaldehidă la etanol, acid piruvic la lactic, acid citric la izocitric etc.) și dehidrogenare, mai ales în metabolismul zaharidelor, prin reacții stereospecifice (dehidrogenarea formiatului, etanolului, acetaldehidei, lactatului, a 3α- și 17β-hidroxisteroizilor, izocitratului etc.). Coenzima I este o dinucleotidă formată din acid adeninic (adenozin-fosforic) și nicotin-amid-mononucleotidă. Coenzima II (codehidraza II) conține un rest suplimentar fosforic la restul ribofuranozic al acidului adenilic (poziția *2*) și rezultă din acțiunea acidului adenozin trifosforic (ATP) asupra ^{2}OH al coenzimei I.



Procesul de hidrogenare-dehidrogenare are loc prin intermediul unei forme reduse a acestor coenzime, forme ce au fost identificate în celule și chiar izolate (NADH):



În organism, produșii cu structură similară (esterul, metil- și dietilamida) se transformă ușor în nicotinamidă și, în mai mică măsură, *L*-triptofan.

Compușii cu poziția *1* sau *4* blocate sunt inactivi ca vitamină PP (acidul izonicotinic, metilbetaina nicotinică, nitrilul nicotinic), iar cei modificați în *3* și *6* se manifestă ca antagoniști (acidul piridin-*3*-sulfonic, acizii *6*-amino-nicotinic sau *6*-halo-nicotinic).

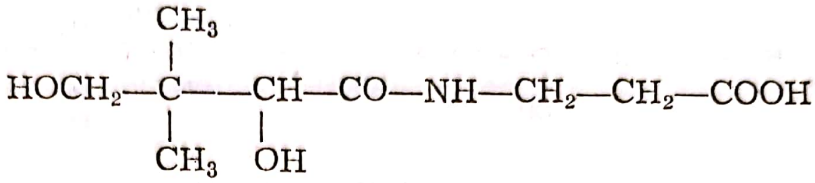
Necesarul zilnic de vitamină PP este de circa 15 mg/zi și este asigurat prin alimentație. Hipovitaminoza se manifestă în primul rând prin afecțiuni dermatice. Se administrează acid nicotinic sau amidă în manifestări de pelagră, eritrodermii, hipertensiune, hepatită, prurit, eritemuri, nevralgii zosteriene sub denumirea de *Vitamină PP**.

7.6.5. ACIDUL PANTOTENIC

În 1933 se semnala un nou factor esențial pentru dezvoltarea drojdiei, **acidul pantotenic.** Denumirea derivă din cuvintele grecești ce semnifică „de pretutindeni" indicând larga răspândire a produsului în natură. Exprimate în γ/g produs natural conținutul în acid pantotenic al drojdiei de bere este 200, al gălbenușului de ou 108, a zerului de lapte 60, a un-

tului și ficatului 46 și 40, a verzei și conopidei 30 și 46, iar în laptele degresat și conservat doar 36 și 28.

Din complexul B al ficatului s-a separat un „factor filtrat" care s-a obținut în formă pură în 1939 (3 g din 250 kg ficat) și sinteza sa era deja realizată în 1940. S-a dovedit a fi *D*(+) α,γ-dihidroxi, β,β-dimetil-butiril-β′-alanină (132).



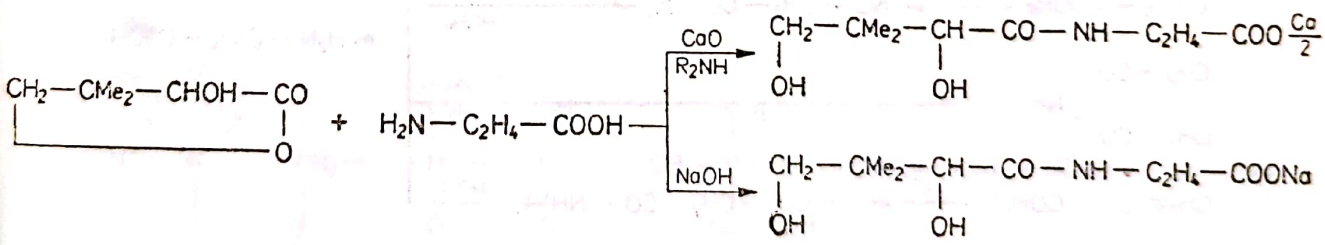
(132)

Acidul pantotenic este esențial pentru dezvoltarea microorganismelor. Se folosește chiar pentru caracterizarea lor, iar unele microorganisme se folosesc în dozarea biochimică a vitaminei. La puii de găină avitaminoza produce o oprire a creșterii, sărăcirea penajului și leziuni cutanate (un fel de pelagră), iar la șobolani se albește părul. Nu se cunoaște simptomatica unei carențe în organismul uman, dar se asociază cu cea a complexului B în ansamblu.

Acidul liber este un ulei vâscos, instabil la cald, la mediu bazic și acid, din care cauză se folosește alcoolul corespunzător *(Pantenol)* și sarea de calciu. Aceasta din urmă se utilizează aproape exclusiv.

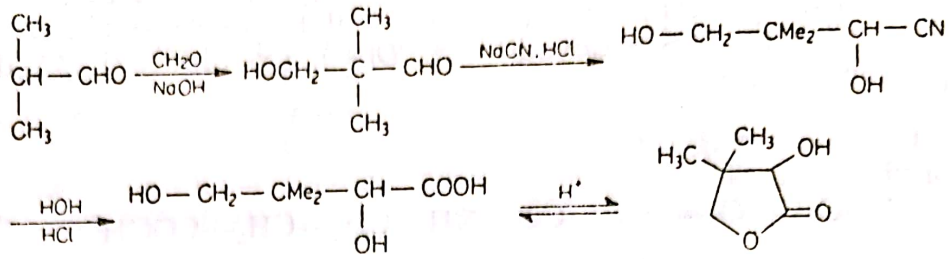
Sinteza chimică a acidului pantotenic se orientează spre producerea directă a sării de calciu. Existența unui carbon asimetric indică o izomerie optică. Izomerul dextrogir este biologic activ, cel levogir nu are nici o acțiune, dar nu este antivitamină. Din racemic scindarea se poate realiza cu baze optic active, dar din motive economice aceasta nu se face și se utilizează în practică amestecul de enantiomeri.

Reacția pantolactonei cu β-alanina în cataliză bazică conduce la realizarea structurii. Se poate lucra în etanol, cu catalizator o amină alifatică secundară, sau în apă cu NaOH. În mediu alcoolic cu etoxid sau în fază apoasă rezultă pantotenat de sodiu, iar cu CaO în fază alcoolică rezultă sarea de calciu:



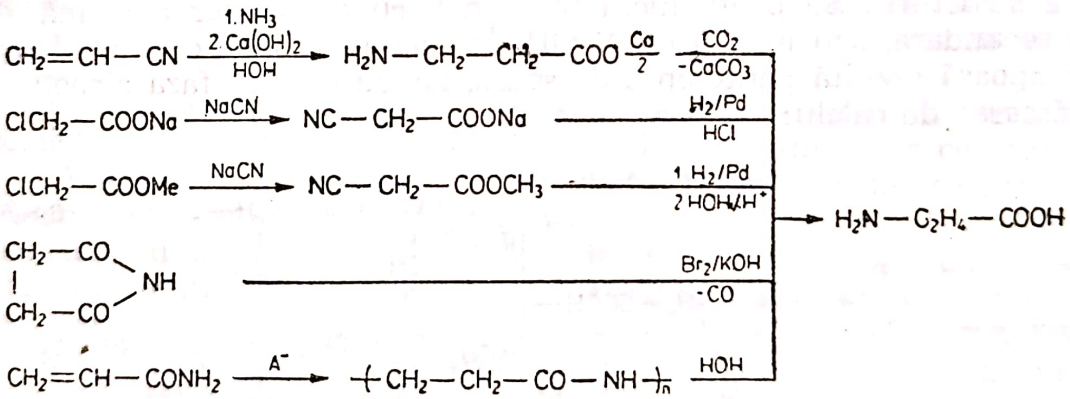
Varianta cea mai economică consta în condensarea celor două componente în fază apoasă în prezența NaOH la 10°C în 5—10 ore, când randamentul este de circa 80% față de lactonă. Soluția obținută se purifică cu cărbune și se eliberează de ionul de sodiu prin trecere peste cationit puternic acid, care reține și excesul de alanină. Acidul liber format se neutralizează cu $CaCO_3$ la pantotenat de calciu, iar cantitățile mici de lactonă se extrag cu CH_2Cl_2. Soluția se concentrează și se atomizează rezultând direct pantotenatul de calciu destinat uzului farmaceutic sau veterinar. α-Hidroxi-β,β-dimetil-γ-butirolactona (pantolactona) se obține

din izobutiraldehidă prin metilolare, transformare în cianhidrină și hidroliză acidă cu randamente foarte bune:



Introducerea NaOH 40% într-o soluție metanolic-apoasă de izobutiraldehidă și formaldehidă la 10—12°C în 5—6 ore dă o soluție de metilol-derivat. Condensarea aldolică are randamente aproximativ de 85%. Pentru obținerea cianhidrinei se introduce în soluție NaCN și se adaugă lent o soluție HCl, sub agitare și răcire la 5°C, cu respectarea regulilor standard de protecție pentru lucrul cu cianură și acid cianhidric (instalația se află sub ușoară depresiune și gazele emanate sunt trecute prin vase spălătoare cu NaOH, NaClO și $FeSO_4$). Ridicarea temperaturii la 70—90°C pentru câteva ore facilitează hidroliza nitrilului, distilarea recuperativă a metanolului și eliminarea urmelor de HCN. Pentru purificare de anorganice, lactona formată se extrage în contracurent cu benzen pe coloane cu umplutură și după evaporarea benzenului rezultă lactona. Se poate scinda racemicul cu chinină sau efedrină naturală cu separarea *D*(—) lactonei, dar nu la fază industrială.

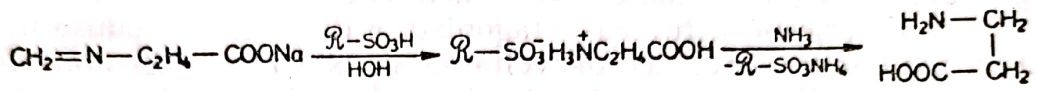
β-Alanina necesară se obține principial din acrilonitril, cianacetat, ester cian-acetic sau succinimidă, acrilamidă sau alte materii prime, câteva din aceste procedee ajungând la faza industrială:



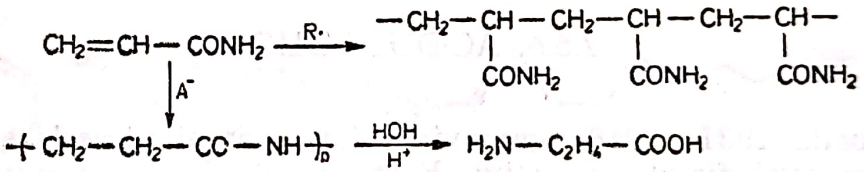
Accesibilitatea materiilor prime și implicit prețul de cost al produsului elimină din competiție metodele folosind derivații cian-acetici și succinimidă. Acrilonitrilul cu amoniac în mare exces va da amino-propionitril, care hidrolizează în soluție bazică de hidroxid de calciu cu formarea alaninatului calcic. Chiar cu mari cantități de amoniac este greu de evitat formarea aminelor secundară și terțiară $HN(C_2H_4CN)_2$ și $N(C_2H_4CN)_3$. În practică aceste produse secundare greu de eliminat se evită prin utilizarea la aminare a unei soluții formaldehid-amoniacale (conține formimidă).

Scanned with OKEN Scanner

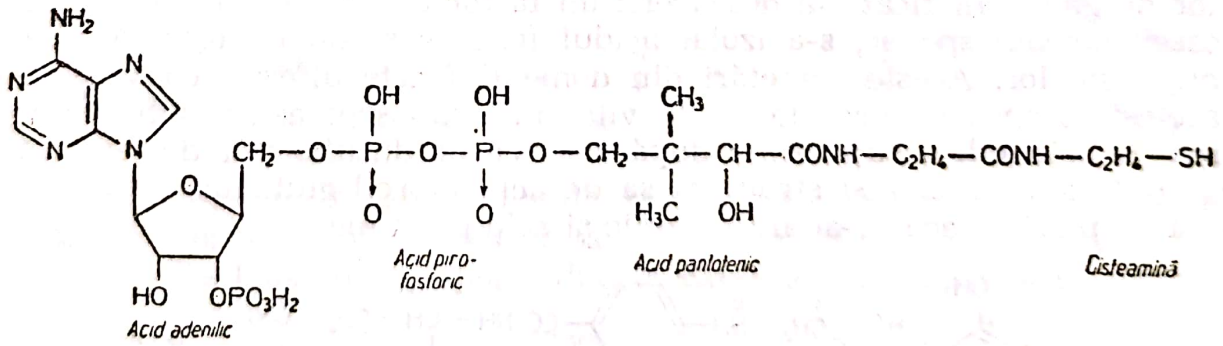
Formimida se obține cu randament de circa 80% la introducerea formolului într-o soluție apoasă amoniacală la —5°C și amestecare până la consumarea formaldehidei. Tratarea acestei soluții la aceeași temperatură cu acrilonitril lichid, și răcire continuă pentru menținerea temperaturii, dă metilen-imino-propionitril, cu randament de 75—80%. Acesta hidrolizează cu NaOH 20% în 10 ore la 50—60°C la metilen-alaninat de sodiu cu randamente excelente. Reținerea Na^+ și catalizarea hidrolizei metilen-iminei o face un cationit puternic acid care reține și cationul alaninat. Se eluează selectiv cu soluție amoniacală doar alanina, până la pH=7 al eluatului și la concentrare rezultă o soluție de alanină. Randamentul hidrolizei depășește 90%, iar global față de acrilonitril este de 55—60%.



Hidroliza controlată a acrilonitrilului dă acrilamidă. Aceasta poate polimeriza radicalic, când rezultă un polimer insolubil în apă de tip polietenic, sau anionic în fază heterogenă, când rezultă o poliamidă solubilă în apă. Se lucrează în mediu neapos și, din cauza reacției exoterme, procesul este greu de condus. Poliamida hidrolizează în mediu bazic apos în condiții energice sau în mediu acid în condiții blânde. Rezultă direct o soluție apoasă de alanină:

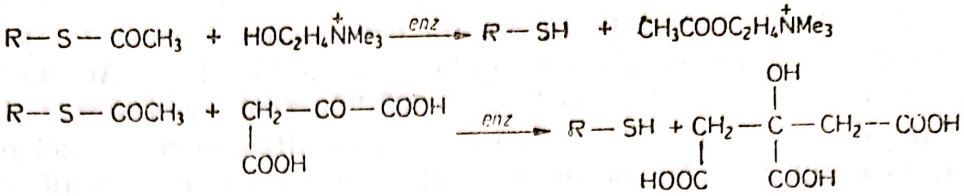


În organism acidul pantotenic participă la formarea coenzimei A a acetilării, și a acilării în mod general. În această coenzimă acidul pantotenic se cuplează cu cisteamina printr-o legătură peptidică și cu acidul adenozindifosforic printr-un rest fosforil. Structura acesteia este:



Această coenzimă se acetilează la grupa mercapto cu acid acetic, piruvic sau acetil-acetic în prezența unei acetiltransferaze. Rezultă acetil-coenzima A („acetatul activ"), care participă la fragmentarea acizilor grași în resturi de câte 2 carboni, în metabolismul acidului piruvic și cetoglutaric, în acetilarea colinei, în formarea acidului citric etc. Se reali-

zează noi legături C—C sau X—C la grefare prin carbonul metilic. De exemplu, pentru obținerea acetil-colinei și acidului citric:



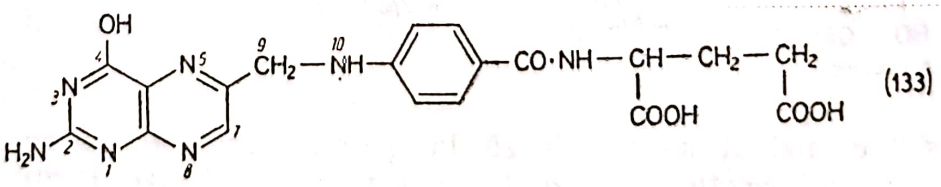
Nu se cunosc exact necesitățile organismului uman în acid pantotetic, dar se consideră că are nevoie de 10 mg/2 500 kcal. dietă.

Pantenolul, în organismul uman, are aceiași eficiență ca și acidul corespunzător, dar este antagonist pantotenic la unele microorganisme, care probabil nu-l pot oxida, ca Lactobacillus arabinosus (cu acest microorganism se determină acțiunea antagonistă a diverselor produse înrudite cu acidul pantotenic, deoarece dezvoltarea sa este foarte sensibil afectată de avitaminoză). Modificarea structurii conduce la inactivare sau antagoniști.

Se administrează **Pantotenat de calciu*** în afecțiuni gastro-intestinale și ale aparatului urinar, ca tonic general în activarea metabolismului, în unele afecțiuni dermatice, în condiționarea unor medicamente mai greu tolerate de organism pentru reducerea toxicității lor (de exemplu, Streptomicina). Cantități mari sunt destinate zootehniei. Se mai folosește uneori alcoolul corespunzător **(Dexpantenol,** *Panthenol*).

7.6.6. ACIDUL FOLIC

În perioada 1931—1948 s-au evidențiat, separat, descris și aplicat o serie de compuși fiziologic activi. Factorul Wills din autolizatul de drojdie vindeca o anemie macrocitară specifică femeilor hindustane din Bombay, afecțiune asociată cu sarcina și datorată unei diete deficitare. Factorul M din drojdia uscată vindeca un sindrom carențial al maimuțelor manifestat prin anemie, leucopenie, gingivită, diaree. Vitamina B_c era activă în eliminarea unei anemii specifice și stagnarea creșterii puilor de găină. În ficat s-a descoperit un factor de creștere a Lactobacillus casei, iar din spanac, s-a izolat acidul folic ce stimula creșterea microorganismelor. Aceste cercetări din domenii foarte diferite converg spre același compus cu proprietăți de vitamină, cunoscut astăzi sub denumirea de **acid folic.** Puțin timp după izolarea produsului pur din extractul de ficat s-a dovedit și structura sa de acid pteroil-glutamic, cu câte un rest de pterină, acid *p*-amino-benzoic și acid glutamic.



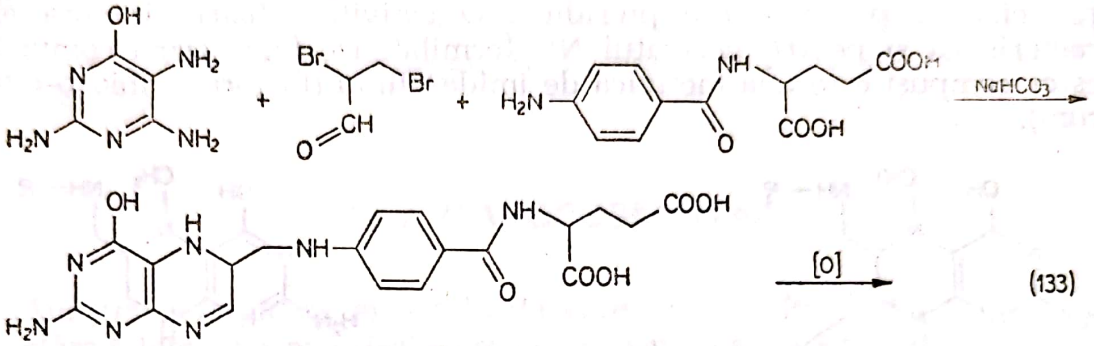
(133)

Denumirea provine de la desemnarea acidul N(pteridil)-*p*-amino-benzoic ca acid pteroic și de la descoperirea sa în plantele cu frunze late (foliate).

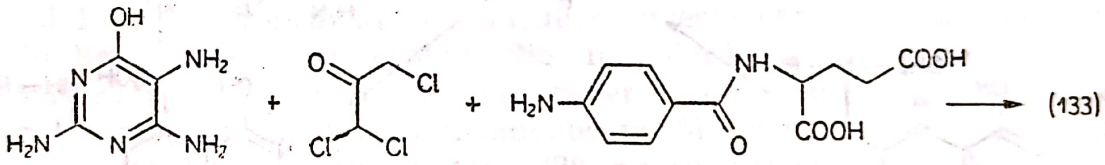
Scanned with OKEN Scanner

Această vitamină a complexului B se găsește în ficat, ouă, drojdie, vegetale (spanac, banane, sparanghel), în microorganisme. Organismul uman primește cantitățile necesare cu aportul microflorei intestinale.

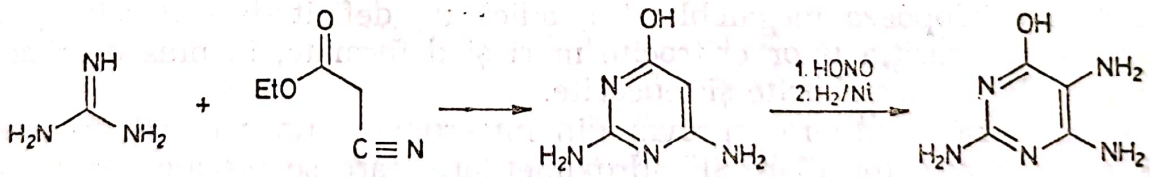
Cea mai utilizată metodă de sinteză este și cea aplicată industrial în sinteza acidului folic. Este o reacție de condensare între trei componente într-o soluție apoasă tampon(bicarbonat ori acetat de sodiu). Din 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidină, aldehidă 2,3-dibrom-propanoică și acidul $L(+)$ p-amino-benzoil-glutamic rezultă acidul dihidrofolic. Acesta se dehidrogenează cu iod, aer sau acid cromic. Rezultă un amestec de produse ce conține aproximativ 15% acid folic.



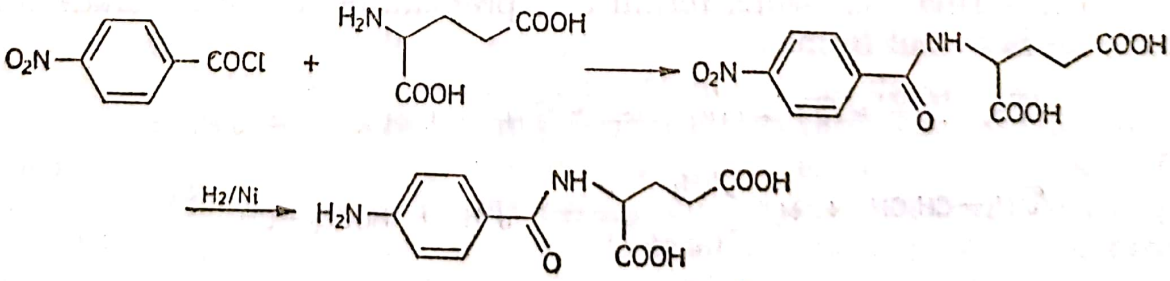
Utilizarea altor componente de ciclizare ameliorează rezultatele sintezei. Cu triclor-acetonă și în absența oxigenului rezultă un amestec ce conține 80% acid folic la un randament de 37%.



Componenta pirimidinică rezultă din ciclizarea guanidinei cu ester cian-acetic. Randamentele sunt mici, dar suficiente pentru a permite aplicarea la scară industrială. Introducerea ultimei grupe aminice se face prin nitrozare și reducere:

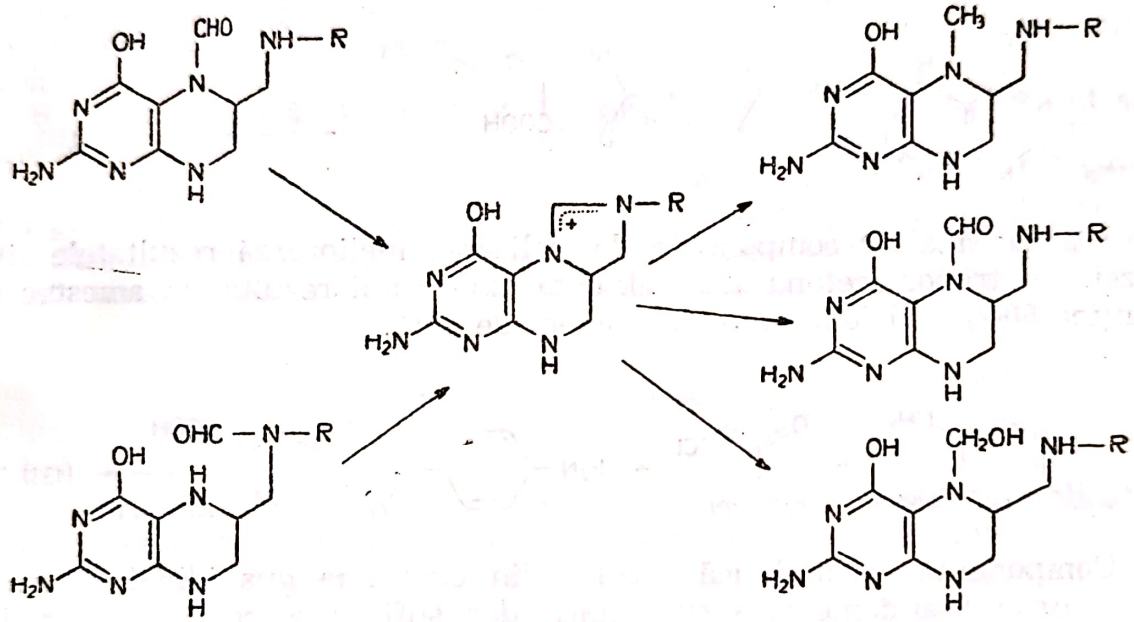


Acidul p-amino-benzoil-glutamic rezultă la condensarea clorurii de p-nitro-benzoil cu acidul $L(+)$ glutamic natural (din hidroliza glutenului făinii sau din biosinteză), apoi reducere catalitică a grupei nitro:



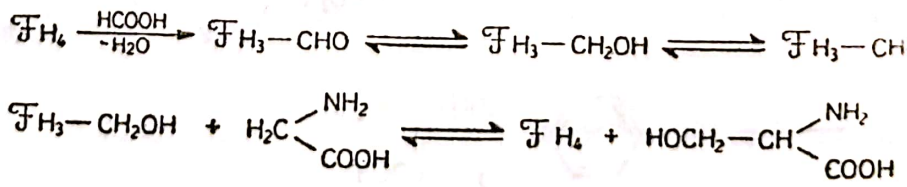
În microorganisme, acidul folic este „conjugat", de obicei, cu acidul glutamic. Din Corynebacterium s-a separat un produs cu trei resturi glutamice, iar din drojdia de bere un altul cu nu mai puțin de șapte resturi de acid glutamic. Acestea nu sunt active în metabolismul microorganismelor. În organismele superioare are loc hidroliza enzimatică a resturilor suplimentare de acid glutamic cu ajutorul unor enzime („conjugaze") aflate în ficat, rinichi, pancreas cu formarea vitaminei.

S-au descoperit compuși mult mai activi decât acidul folic. Acidul folinic este aproximativ de 10^6 ori mai activ în combaterea antagoniștilor folici și a unor avitaminoze (de exemplu, anemia megaloblastică a maimuței). Diferă de acidul folic prin prezența unei grupe N^5 formil și saturarea ciclului pirazinic din pteridină. O activitate foarte intensă este caracteristică și pentru derivatul N^{10} formilat. De fapt forma comună a acestor compuși este una metinică de imidazoliniu (factorul anhidro-citrovorum).



Avitaminoza folică provoacă profunde tulburări hemato-poetice în formarea și maturarea eritrocitelor și leucocitelor. Apare anemia macrocitară și eritropoeza megaloblastică, adică un deficit de eritrocite polinucleare și apariția unor eritrocite mari și deformate, în plus o scădere a numărului de trombocite și leucocite.

Aceste grave tulburări provin din întreruperea unor reacții metabolice de metilare, formilare și hidroximetilare, care se produc normal cu ajutorul acidului folinic. Acesta acționează ca agent de metilare a atomilor de carbon, sulf sau azot din uracil, homocisteină sau dimetil-aminoetanol la timină, respectiv metionină și colină. Acționează prin formilare ciclizantă în biosinteza adeninei, guaninei și histidinei, de metilolare a glicinei la serină etc. Grupa formil este preluată de acidul tetrahidrofolic ($\mathcal{F}H_4$) de la acidul formic.



Reacțiile de metilare, formilare și hidroximetilare sunt fundamentale pentru metabolism și o avitaminoză folică produce tulburări majore nervoase și hematice (la animalele tinere se oprește creșterea, iar tulburările de natură nervoasă și hemato-poetică duc la sfârșit letal).

Modificări structurale ale acidului folic conferă produselor caracter de antivitamină. Unii antagoniști folici se folosesc în oncologie pentru stoparea dezvoltării tumorale (Metotrexat).

Acidul folic* se folosește ca stimulent general al metabolismului și în anemiile deficitare folic (pernicioasă, megaloblastică, pelagră). Nevoile unui organism adult sunt de 0,1—0,2 mg/zi și sunt asigurate de microflora intestinală. Carența de acid folic este rar întâlnită și sindromul carențial apare la administrarea antagoniștilor folici, sindrom similar cu cel al bolii acute de radiații.

7.6.7. CIANOCOBALAMINA

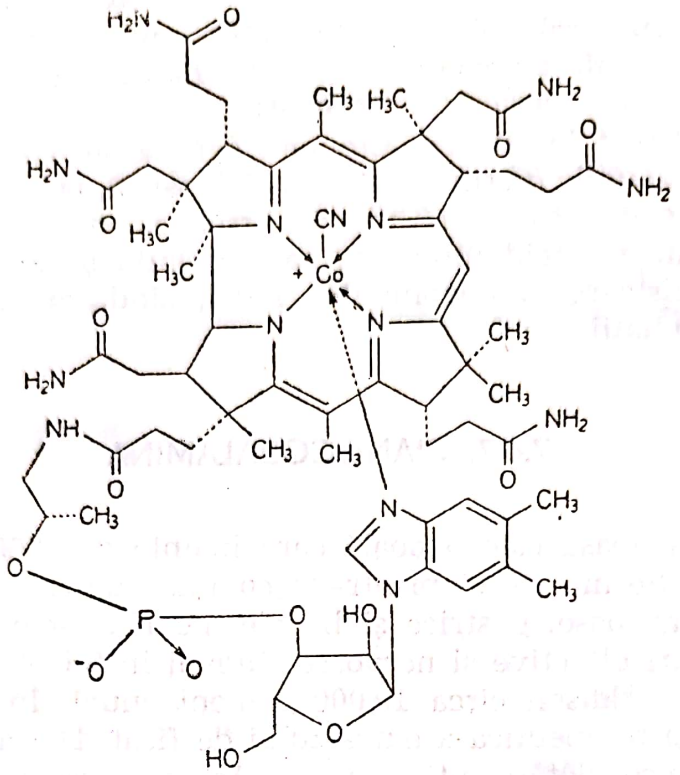
Anemia pernicioasă este o boală care înainte de 1950 avea inevitabil un sfârșit letal. Se manifestă printr-un complex de simptome: modificări patologice ale mucoasei gastrice și bucale, nevrite, scleroze ale măduvei spinării, tulburări olfactive și nervoase. Numai în S.U.A. mureau de anemie pernicioasă Addison circa 10 000 oameni anual. În 1926 s-a descoperit eficacitatea terapeutică a extractului de ficat. Din acesta s-a separat acidul folic cu proprietăți anti-anemice. Acesta corecta însă doar tulburările hematopoetice (megaloblastie medulară), în timp ce afecțiunile de natură nervoasă, care nu erau generate de modificările hematice ci doar le însoțeau, nu puteau fi ameliorate. Mai târziu (1948), s-a separat din ficat un compus roșu cristalin (28 mg produs pur din 1 000 kg ficat) foarte activ anti-pernicios. Descoperirea sa și în mediile de cultură a unor microorganisme a permis separarea în cantități suficiente cercetărilor chimice de laborator pentru decelarea structurii și aplicațiilor terapeutice. A fost denumit *Vitamina* B_{12} sau, după natura sa chimică, **Cianocobalamina** (134).

Se găsește în cantități foarte mici în produse de origine animală (factor proteic animal) și lipsește aproape cu desăvârșire din produsele vegetale. Se pare că apare doar ca rezultat al activității microorganismelor prezente și în tubul digestiv animal. Concentrațiile sunt extrem de reduse și se poate considera B_{12} ca vitamina cea mai activă dacă ne referim la cantitățile existente (în ficat 500 mg/1 000 kg produs proaspăt). Se mai găsește în foiosul ierbivorelor, în carne (2—10 γ/100 g), în gălbenuș de ou și foarte puțin în laptele uman (0,4 γ/l). O dietă normală conține aproximativ 5 γ/zi și aproximativ aceeași cantitate se și elimină.

Cercetările structurale au pus în evidență o structură complexă conținând un macrociclu porfirinic cu un atom central de Co legat covalent și coordinativ, resturi acetice și propionice sub formă de amidă, un rest 5,6-dimetilbenzimidazolic și inevitabila riboză esterificată cu acid fosforic. Determinarea exactă a acestei structuri este o realizare de excepție a analizei chimice la care un aport deosebit l-a adus difracția de raze X (1955, D. Crowfoot-Hodgkin premiul Nobel 1964).

Scanned with OKEN Scanner

Denumirea sa actuală de „cianocobalamină" derivă de la macrociclu și prezența unei grupe cian la metalul central. Acidul heptacarboxilic corespunzător se numește cobiric, iar amida sa (șase grupe NH_2 și una



(134)

provenind din *1*-amino-*2*-propanol) cu un nucleu benzimidazolic și altul fosforibozil este cobalamina.

Descoperirea acestui compus în mediile de cultură ale diverselor specii de Streptomyces indică metoda de obținere aplicabilă industrial: o biosinteză cu microorganisme în condiții fermentative. O sursă de vitamină B_{12} sunt apele industriei de antibiotice după separarea produselor principale. Acestea mai conțin, în unele cazuri, 0,5—1 mg/litru de vitamină. Din păcate această sinteză nedirijată dă conținuturi prea mici de vitamină pentru a o obține în condiții economice avantajoase. Se folosesc soluțiile de la separarea streptomicinei, neomicinei și tetraciclinei, care se supun unui proces de adsorbție pe cărbune, apoi eluare cu un solvent potrivit.

Biosinteza specifică dirijată se poate face cu Propionibacterium shermanii printr-o fermentație anaerobă ce durează 100—120 ore în condițiile cunoscute ale proceselor fermentative (un mediu de cultură steril însămânțat cu susa selecționată, conținând glucoză, extract de porumb, săruri de cobalt, dimetil-benzimidazol precursor, la 30°C și *p*H=7, până la consumarea zaharidelor conținute). Vitamina se găsește, mai ales, în miceliile filtrate. O producere economică este posibilă doar la depășirea concentrațiilor de 2 γ/ml mediu de cultură sau 16 γ/g biomasă separată.

Obținerea vitaminei din miceliu este un proces complex constând în degradarea prin denaturare chimică a biomasei, apoi extracții succesive cu amestecuri de solvenți organici și apă demineralizată (BuOH/PhOH, crezol/CCl_4) până la atingerea unei concentrații de min. 5 000 γ/ml, când se poate separa de compușii similari prin cromatografie pe coloană cu alumină parțial activată. Introducerea în moleculă a ionului cian are loc

Scanned with OKEN Scanner

după separarea vitaminei din miceliu la tratarea extractului cu NaCN la *p*H=7,5—8.

Din biosinteză rezultă aqua-cobalamina sau hidroxi-cobalamina, care în absența ionului cian în mediul de cultură fixează la atomul de Co central o moleculă de apă sau un ion de hidroxil. Alte vitamine din aceeași familie conțin drept ligand central ionii de bromură, clorură, rodanură, nitrit etc. și au activitatea fiziologică, dozată cu Lactobacillus lactic Dorner, de 30—100% față de ciancobalamină. Fără pierderea activității biologice se poate înlocui 5,6-dimetil-benzimidazolul cu 2-metil-adenină, α-hipoxantină, 2-metil-hipoxantină, iar ionul de Co^{3+} central poate fi substituit cu Co^{2+} și Co^{+}. Produsul natural (134) este cel mai activ și se obține în condițiile economice cele mai avantajoase.

Vitamina B_{12} se prezintă sub formă de cristale roșii foarte higroscopice. Este foarte stabilă în timp, în soluție neutră (la 20°C și întuneric, după un an prezintă practic aceeași activitate), dar este rapid inactivată în soluții puternic acide sau puternic alcaline.

Productivitatea relativ mică a sușelor folosite, procesul laborios de separare-purificare, dependența rezultatelor biosintezei de sursa și furnizorul materiilor prime (chiar dacă aparent calitatea lor este identică) fac din obținerea acestui produs o problemă deosebită din punct de vedere tehnologic și economic. Adăugând la aceasta toxicitatea solvenților organici și faptul că o șarjă industrială are ca produs finit o cantitate de vitamină de ordinul gramelor, este lesne de înțeles de ce puține firme fabrică acest produs.

Deocamdată modul de acțiune și reacțiile în care acționează direct cianocobalamina sunt puțin cunoscute. Se știe doar că joacă un rol important în biosinteza acizilor nucleici destinați multiplicării informației genetice și că acționează adesea asociat cu acidul folic. S-a putut evidenția rolul său în sinteza acizilor și aminoacizilor și în doar câteva reacții fundamentale metabolice: transformarea homocisteinei în metionină, a uracilului în timină, mutaza glutamatului în metil-aspartat, transformarea metil-malonil-coenzimei A în succinil-coenzimă A și a propandiolului în propionaldehidă. În toate aceste procese în care vitamina B_{12} joacă un rol de coenzimă au loc transferuri de carbon metilic sau metilenic și de hidrogen.

Se pare că vitamina este indispensabilă în hematopoeza normală, are acțiune neurotropă (avitaminoza produce nevrite, scleroza măduvii spinării și tulburări psihice), acțiune în metabolizarea lipidelor, glucidelor, carotenului, dar este foarte greu de apreciat exact spectrul său integral de acțiune.

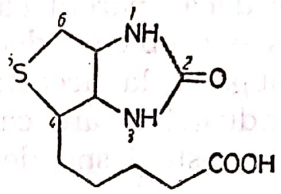
Tulburările hematopoetice și nervoase sunt mai profunde la animalele tinere, unde se oprește și creșterea, de asemenea la păsări, unde apar degenerări embrionare. Pentru scopuri zootehnice se folosește un concentrat al mediului de cultură ce conține 200 γ/g *(Brevitex*)*, iar în scopuri farmaceutice soluții de cianocobalamină sub denumirea de *Vitamina B_{12}**, prescrisă în anemiile megaloblastice, în hepatite, ciroze, neuropatii, tulburări generale metabolice. Se mai folosesc **Hidroxicobalamină, Mecobalamin** *(Lyomethyl)* și **Cobamamid** *(Cobanzyme)* în care grupa cian este substituită cu hidroxil, metil, respectiv adenozil.

Scanned with OKEN Scanner

7.6.8. BIOTINA

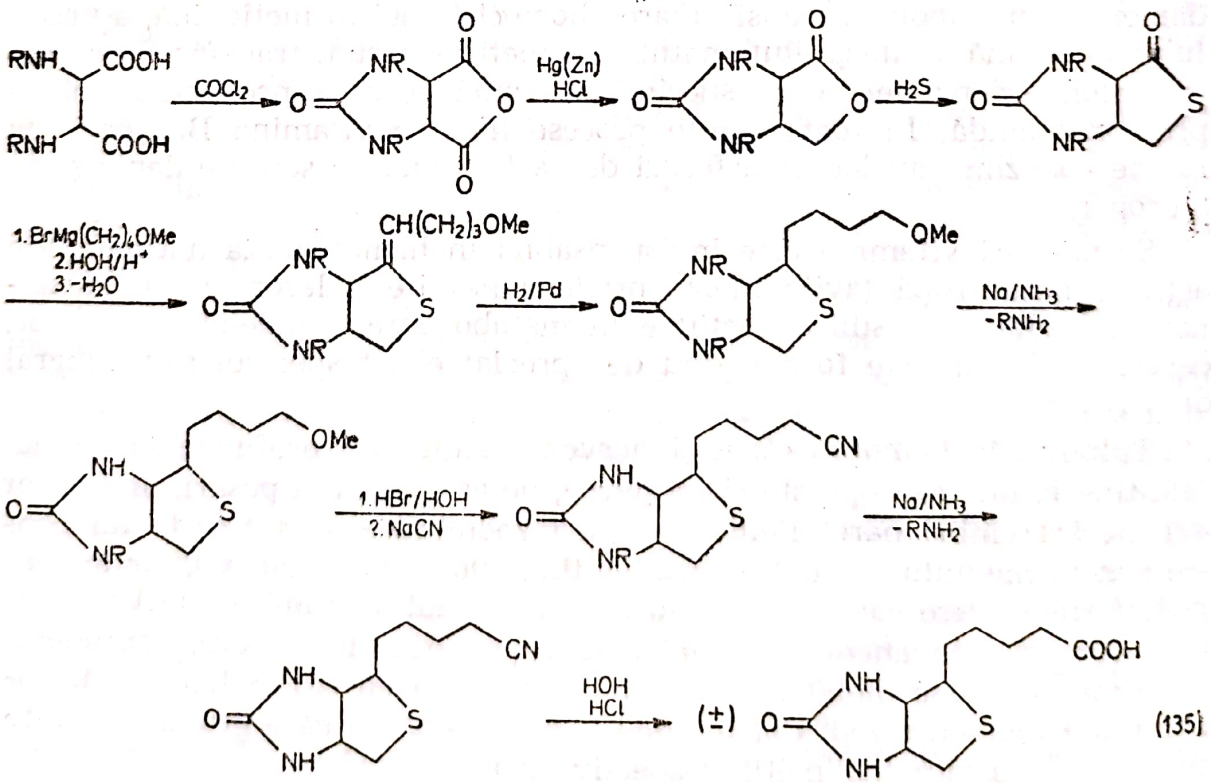
Biotina este un factor de creștere pentru microorganisme și un factor alimentar indispensabil diverselor specii de animale superioare. Hrănirea animalelor cu cantități mari de albuș de ou crud conduce la un sindrom toxic ce poate fi împiedicat prin fierberea albușului sau administrarea de drojdie sau ficat. Factorul necunoscut din drojdie s-a numit *vitamina H*. Dezvoltarea unor tulpini de Rhizobium depinde de existența unei substanțe care a fost denumită coenzima R. În sfârșit, din gălbenușul de ou s-a obținut un compus cristalin, factor de creștere al drojdiei (biotină). Cei trei factori erau identici și s-a numit în continuare **Biotină** (135).

Această vitamină se găsește în țesuturile animale și vegetale și, în concentrații mai mari, în ficat, drojdie și gălbenuș de ou. Determinarea structurii chimice și confirmarea prin sinteză totală au relevat prezența unui sistem biciclic purtând o grupă carboxilică într-o catenă laterală. Este optic activă și poartă denumirea de acid (+)*cis*-hexahidro-2-ceto-1H-tieno(3,4-*d*)-imidazol-4-valerianic(3aS, 4S, 6aR).



(135)

Calea adoptată pentru sinteza uzuală (de obicei se obține la faza laborator) pornește de la acidul mezo-diamino-succinic dibenzilat (R=$PhCH_2$), care cu fosgen ciclizează la ureea — anhidrida biciclică. O reducere Clemensen (zinc amalgamat și HCl) a unei singure grupe carbonilice, apoi tiolare cu H_2S a lactonei obținute conduce la o grupare car-



(135)

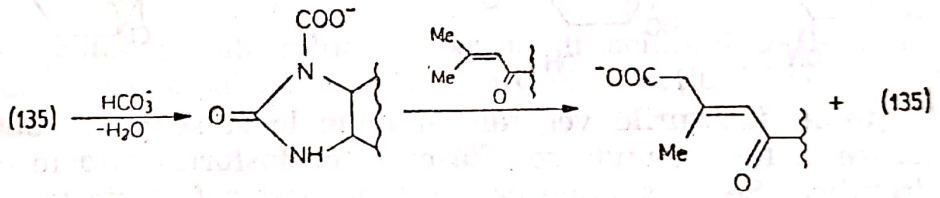
bonil reactivă. Aceasta cu derivatul corespunzător organomagnezian și hidroliză, apoi reducere catalitică introduce catena laterală. Debenzilarea reductivă cu sodiu în amoniac lichid și introducerea unui atom de halogen reactiv în catena laterală, cianurarea și repetarea debenzilării, apoi hidroliză acidă finală conduce la racemicul biotinei, care se folosește ca atare.

Biotina este un acid foarte solubil în apă, stabil termic la 100°C în mediu neutru. Carența de biotină se manifestă diferențiat de la o specie animală la alta. Lipsa biotinei în organismul animalelor superioare, legarea sa printr-o proteină din albușul de ou (avidina) sau incapacitatea absorbției sale din tubul digestiv produce simptome de avitaminoză. La șoareci apare dermatită seboreică, eczeme și căderea părului, iar la om nu se cunosc exact simptomele, dar unele manifestări (dermatite, anemie, oboseală, anoxerie) dispar la administrare de biotină.

Este sintetizată de microflora intestinală și doar la distrugerea acesteia cu doze mari de sulfamide sau antibiotice administrate oral apare carența.

Înlocuirea sulfului cu oxigen reduce mult activitatea fiziologică (5% la șobolani și 25% la microorganisme față de biotina naturală), iar eliminarea lui (Destiobiotina), înlocuirea cu o catenă $—CH_2—CH_2—$ sau introducerea unei grupe metilen suplimentare în catena laterală (Homobiotina) dă naștere la antagoniști.

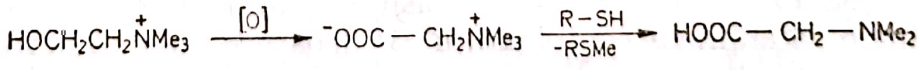
În organismul animal acționează sub formă de coenzimă în reacții de carboxilare și transcarboxilare ca în biosinteza acidului *meta*-glutaconic din *meta*-crotonic:



Se administrează doar sub formă de polivitamine în combaterea unor simptome caracteristice oarecum asemănătoare celor prezente la șobolanii carențați: oboseală, dureri musculare, dermatite seboreice.

7.6.9. COLINA

Colina este alt factor indispensabil dezvoltării microorganismelor și funcționării normale a metabolismului uman. Are rol esențial în formarea acetil-colinei, a fosfolipidelor și a unor aminoacizi. Acționează ca agent de metilare sub o formă oxidată betainică. Aceasta intervine într-o reacție directă de transmetilare când se S-metilează homocisteina la metionină. Dimetil-glicina regenerează colina prin intermediul glicinei, serinei și aminoetanolului.



Intervenind în biosinteza fosfolipidelor și acetil-colinei se administrează cu adjuvant (ajutător, care mărește activitatea) în tratarea hepatitelor cu infiltrații grase ale ficatului *(Hepacholin, Lipoclair)*.

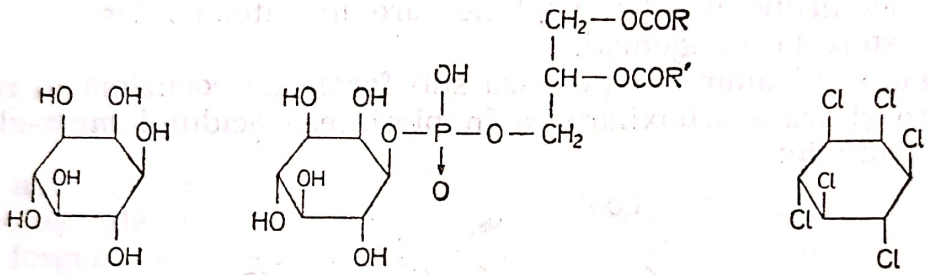
Scanned with OKEN Scanner

7.6.10. ACIDUL *p*-AMINO-BENZOIC

Acidul *p*-amino-benzoic este indispensabil formării acidului folic, esențial pentru microorganisme, dar la om nu s-au putut testa proprietățile de vitamină. Avitaminoza provocată la șobolani are drept consecință albirea părului, dar acidul *p*-amino-benzoic nu combate încărunțirea la om. În organismele animale se găsește legat de 10—11 resturi glutamice. Se folosește împreună cu alte vitamine ale complexului B.

7.6.11. MEZO-INOZITOLUL

Mezo-**inozitolul** (Mioinozitol) este un factor esențial pentru dezvoltarea unor microorganisme, factor de creștere pentru fungii și levulii, cu acțiune și în organismele superioare. Carența la șoareci se manifestă prin încetarea creșterii. Este un hexa-hidroxi-ciclohexan. Din cele opt forme stereospecifice doar *mezo*-inozitolul este activ biologic. Nu are activitate optică.

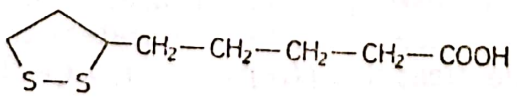


Se găsește în țesuturile vegetale și animale și se poate obține din tărâțe, mazăre și fasole, unde se află ca ester fosforic la toate cele șase grupe hidroxilice. Se presupune că acest hexaester fosforic *(acid fitinic)* este forma de depozitare în organismele vii a acidului fosforic. S-a identificat și forma de inozit-fosfatidă.

Omologul său hexaclorurat este cunoscut sub denumirea de *Gamexan (Lindan, γ-HCH)*, un puternic fungicid și un activ insecticid. Cum acțiunea sa fungicidă este anulată de mezo-inozitol s-ar putea ca Gamexanul să fie un antimetabolit (antivitamină).

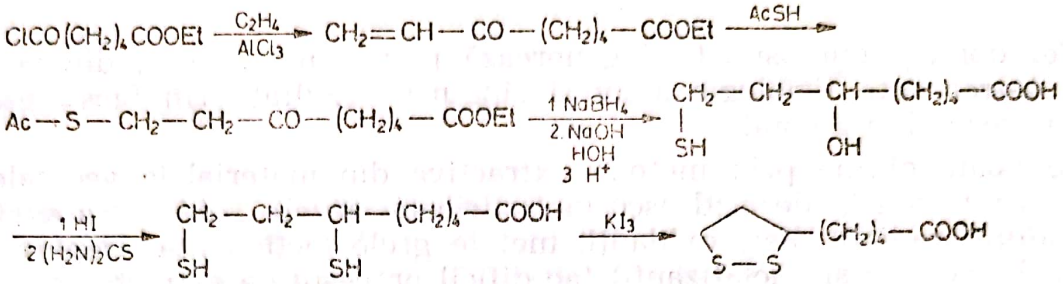
7.6.12. ACIDUL LIPONIC

În 1951 s-a izolat din extractul de ficat **acidul liponic** (3 mg din 1 tonă ficat), disulfura acidului octanoic: d-5[*3*(*1,2*-ditiolanil)] pentanoic sau acid *6,8*-tioctic (136). Este esențial pentru dezvoltarea unor microorganisme (Tetrahymena geleii, Lactobacillus casei, Streptococus faecalis), dar nu se știe exact ce acțiune are asupra animalelor superioare. Este introdus între vitaminele complexului B, deoarece este cofactor al unor enzime.

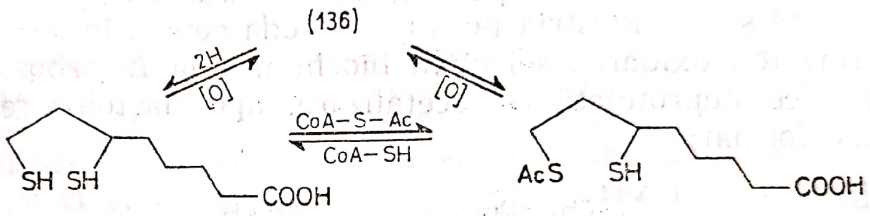


(136)

Se obține în laborator prin reacția Friedel-Crafts a etenei asupra ester-clorurii acidului adipic, adiție de acid tioacetic, reducere cu borohidrură a carbonilului central. Introducerea celei de a doua grupe SH în locul celei hidroxilice se face prin intermediul iod-derivatului și reacției cu tiouree, după care puntea disulfurică rezultă la oxidare blândă cu iod/iodură:



Acidul liponic transferă grupele acetice în metabolismul α-ceto-acizilor (de exemplu, piruvic/acetic) și hidrogenul în fotosinteză:



Nu s-a putut stabili rolul terapeutic al acidului α-*L*-lipoic, dar se în redresarea din coma hepatică și în diverse afecțiuni hepatice (hepatită cronică, deformații lipidice ale ficatului, alcoolemie) ca *Thioctacid, Hepabionta*$^{+}$ în asociere cu alte vitamine B.

7.7. ACIDUL ASCORBIC

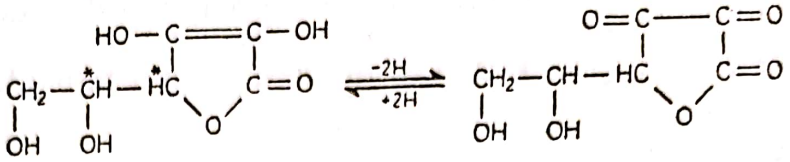
Scorbutul este o boală care apărea până la începutul secolului al XX-lea la persoanele obligate a se hrăni vreme îndelungată cu conserve. Exploratorii polari, marinarii de cursă lungă, din a căror dietă lipseau fructele și legumele proaspete, erau amenințați de această boală caracteristică. În marina britanică, boala a fost eradicată prin obligativitatea consumului de lămâi. Se manifestă prin tulburări osoase (dureri în oase și articulații), hemoragii (inflamarea și sângerarea gingiilor, căderea dinților), infecții frecvente și tulburări nervoase.

Boala este caracteristică doar omului, primatelor și cobailor, care au nevoie de introducerea în dietă a fructelor (mai ales citrice). Celelalte animale își sintetizează singure factorul antiscorbutic. Prin analiza cortexului glandelor suprarenale (Szent-Györgyi, 1928), a sucului de varză, citricelor și a ardeilor s-a descoperit un factor antiscorbutic comun: **acidul ascorbic** (137, *Vitamina C**).

Este γ-lactona acidului *L*-treo-2,3,4,5,6-pentahidroxihexen-2-oic. Hidroxilul enolic îi conferă o aciditate comparabilă cu cea a acizilor car-

boxilici. Este un agent puternic reducător. Se oxidează ușor la acidul diceto-gulonic inactiv și de aici la acid treonic și oxalic.

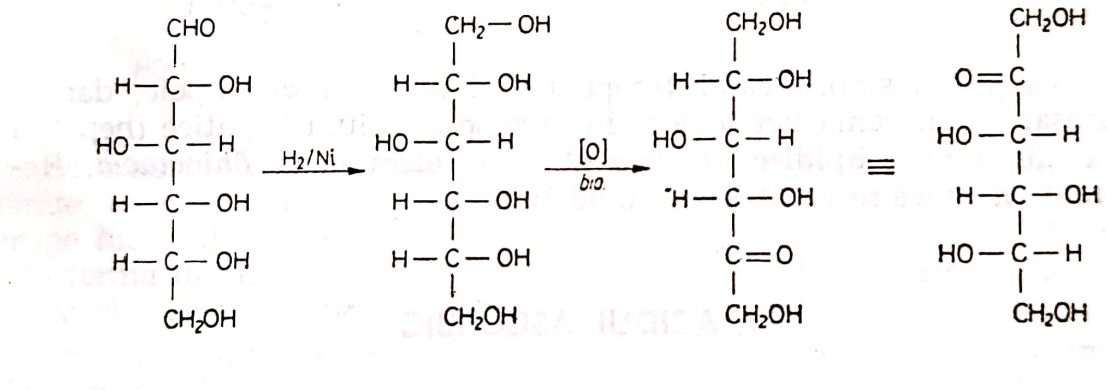
(137)

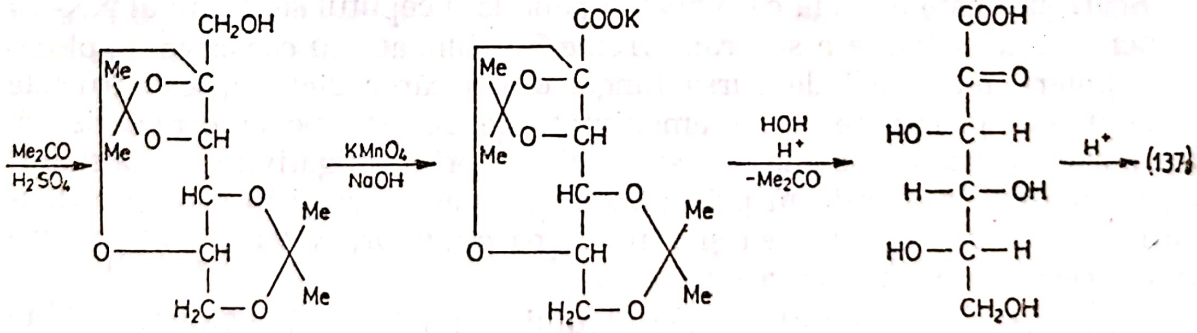


Cei doi carboni asimetrici generează patru enantiomeri, dintre care doar *L*-treo este fiziologic activ și singurul rezultat prin biosinteză în regnul vegetal și animal.

Se poate obține prin metode extractive din materialele vegetale cu un conținut ridicat de acid ascorbic (citrice și ardei). Labilitatea acidului la căldură, radiații, aer, oxidanți, metale grele (acționează drept catalizatori de oxidare și chelatizanți) fac dificil procesul de extracție, din care cauză nu se mai aplică industrial.

Metoda industrială adoptată astăzi în sinteza vitaminei C se bazează pe hexozele ușor accesibile. Producția prin această metodă depășește probabil 5 000 t/an și se bazează pe sinteza acidului *2*-ceto-*L*-gulonic din glucoză. Aplicată și în industria noastră, metoda constă în reducerea glucozei la *D*-sorbitol, oxidarea selectivă biochimică la *L*-sorboză, oxidarea grupei metilolice neprotejată de acetalizare, apoi lactonizarea acidului 2-ceto-gulonic format:

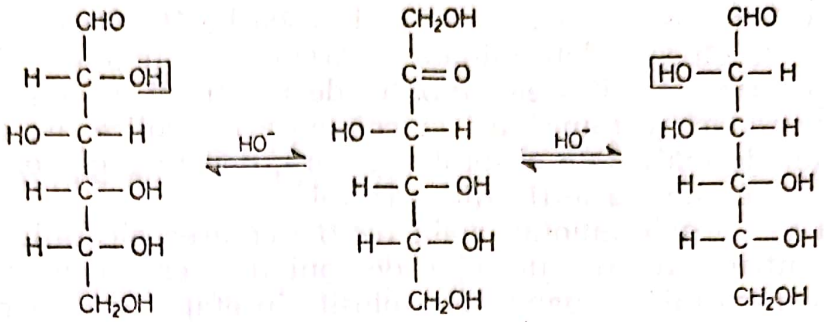




Reducerea eficientă a glucozei se poate realiza pe cale electrochimică sau prin hidrogenare catalitică. Reducerea pe suprafața unui catod în soluție apoasă în prezența unui electrolit prezintă marele dezavantaj al alcalinizării spațiului catodic. Se consumă H^+ și electroni pentru reducere și rămân ionii HO^-. În acest mediu bazic are loc epimerizarea glucozei la manoză prin intermediul fructozei. (Epimerizarea este procesul de inver-

Scanned with OKEN Scanner

sare a configurației unui carbon asimetric prin intermediul unui compus cu mai mulți carboni asimetrici.)



La temperatură normală, în mediu bazic, echilibrul este atins în 5 zile, când rezultă un amestec de 63,5% glucoză, 31% fructoză, 2,5% manoză. Prin reducere, glucoza dă sorbitol, fructoza sorbitol și manitol, iar manoza manitol. Dacă reducerea decurge rapid o mică parte din glucoză se transformă prin epimerizare și rezultă aproximativ 10% manitol. Din păcate acesta nu se poate separa din sorbitol prin metode industriale ieftine. Trecerea la oxidare a unui sorbitol impurificat cu manitol compromite puritatea produsului final. Un asemenea sorbitol impur este util pentru obținerea de nitrați (vasodilatatori coronarieni), de emulgatori polietoxilați (Tween 80), ori esteri cu acizi grași (Span), în alimentația diabeticilor și în condiționarea medicamentelor. Luând în considerare alături de impurificarea produsului randamentele slabe de curent, consumurile energetice mari și instalația relativ scumpă, rezultă că metoda nu este adecvată obținerii sorbitolului pentru acid ascorbic.

Reducerea catalitică cu catalizator de metal scheletic are loc în mediu neutru sau slab bazic. Cel mai ieftin catalizator este cel de Ni Raney, dar, din cauza eficacității mai mici sunt necesare mari cantități de asemenea catalizator. Acesta își păstrează proprietățile în mediu neutru și alcalin și este atacat doar de mediul acid. Se lucrează la o alcalinitate minimă formată de $Ca(OH)_2$ (și din reducere) insolubil în soluția concentrată de glucoză și sorbitol. Pentru evitarea epimerizării se lucrează în condiții energice, cu reducere la minimum a timpului de reacție. Din motive de aparatură, presiunea nu depășește 120—140 at și, din cauza pericolului de caramelizare, nu se depășește temperatura de 140°C.

Catalizatorul scheletic se obține la corodarea cu NaOH 25—26% a unui aliaj Al/Ni 50/50 sau prin reducerea în însăși procesul de hidrogenare a formiatului de Ni. Metoda uzuală industrial este prima: aliajul mărunțit prin măcinare în concasor cu fălci sau transformat în șpan de sheping se digeră cu NaOH 25% la 40°C și o scurtă perfectare la 50—60°C:

$$NiAl + NaOH + 3H_2O \longrightarrow Ni + Na[Al(OH)_4] + 3/2H_2 \uparrow$$

Funcție de acuratețea de lucru, modul de spălarea a Ni scheletic și conservarea concentrației de centrii activi rezultă catalizatori mai mult sau mai puțin eficienți în 3—4 sorturi. Odată obținut catalizatorul se păstrează doar sub apă (mai bine apă degazată de oxigen sau, și mai bine, sub etanol dezoxigenat), din cauza pericolului de autoaprindere cu oxigenul din aer. Catalizatorul se dezactivează inevitabil în procesul de reducere și doar o parte se poate recircula, o alta urmează a se regenera cu NaOH 5% sau retransforma în aliaj Al/Ni.

Scanned with OKEN Scanner

O soluție de 40—55% glucoză cu cantități mari de Ni-Raney tehnic, la 135—140°C sub o presiune de hidrogen de 120 at, la pH=8,2—8,5, într-un timp de ordinul orelor, se convertește în sorbitol în proporție de peste 99%. Când masa de reacție nu mai absoarbe H_2 (presiune constantă) și conținutul de glucoză determinată polarografic este sub 0,5%, procesul se consideră terminat. Mărirea timpului de reacție și a temperaturii produc doar degradări (caramelizări și condensări aldolice ale glucozei). O conversie atât de mare este absolut necesară, deoarece glucoza nereacționată nu se poate elimina ieftin din sorbitol.

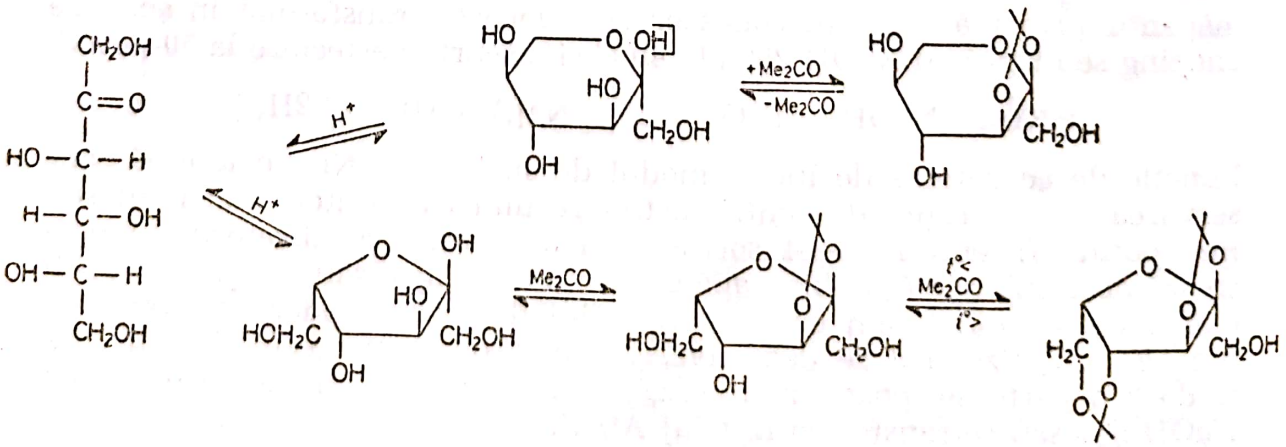
Mai nou se folosesc anioniți slabi pentru crearea alcalinității necesare și cationi pentru reținerea urmelor de ioni de fier, nichel și aluminiu, ioni nocivi pentru microorganismele folosite în etapa următoare. Anioniții rețin și acizii derivați de la glucoză rezultați la degradarea ei termică.

Întreaga tehnologie a reducerii se desfășoară sub amenințarea pericolelor de autoaprindere și inactivare a catalizatorului și a celui de explozie a amestecului aer-hidrogen cu aerul pătruns accidental în instalație. Măsurile de precauție vizează în primul rând respectarea cu strictețe a tehnologiei, apoi folosirea pernelor de azot, păstrarea catalizatorului în vase de PCV sub apă dezaerată, purjarea atentă a aerului din autoclavă cu azot înainte de încărcare, antrenarea hidrogenului de la prepararea catalizatorului etc.

Hidrogenul utilizat este cel petrochimic — liber de compuși ai S, As, P (inactivatori ai catalizatorilor scheletici) — condiție esențială pentru păstrarea activității catalitice și pentru eficiența recirculării catalizatorului.

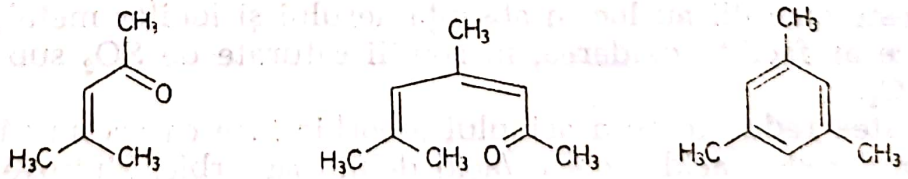
Oxidarea sorbitolului la sorboză se face pe cale biochimică. Oxidarea cu bicromat, hipoclorit, hipobromit, electrochimic sau dehidrogenare catalitică cu Au, Pt etc., realizează o oxidare preferențială, dar nu exclusivă a carbonului din 2. Se lucrează în condiții tipic fermentative. Microorganismele sunt sușe selecționate de Acetobacter suboxidans sau Bacterium xylinum și etapele sunt cele cunoscute de inoculare, fermentație intermediară și fermentație de regim. Se lucrează în condiții sterile (aparatură, mediu, aer) timp de 30—40 ore, utilizând o soluție apoasă de sorbitol. Gradul de oxidare, de regulă, depășește 90%. Prin decantare și concentrare sub vid până la 90%, apoi răcire, cristalizare și centrifugare se obține sorboza, care după uscare are concentrație peste 97%. Sorbitolul nereacționat se elimină cu puțina soluție mumă de la centrifugare.

Protejarea grupelor hidroxilice de oxidarea din faza următoare se face la cetalizarea a patru din cele cinci grupe OH ale formei furanozice prin diacetonare.



În soluție apoasă sorboza se găsește sub formă ciclică în proporție de peste 90% (forma liniară este caracteristică mai ales fazei solide). Din cele două forme ciclice cea piranozică este mai puțin stabilă în mediu acid. De fapt, în acest mediu, ambele forme sunt instabile, cu tendință de transformare în forma liniară, aceasta probabil datorită protonării oxigenului eteric mai bazic decât cel hidroxilic. Prin delocalizarea sarcinii pozitive întreg ciclul tinde să capete o configurație plană instabilă termodinamic, cea piranozică ceva mai mult. Se cunosc *1,2-* și *2,3*-mono-aceton-*L*-sorbo-piranoza și o singură diacetonsorboză: *2,3; 4,6*-diaceton-*L*-sorbo-furanoza. Inițial se formează mono-aceton-sorbozele deoarece hidroxilul glicozidic este mai reactiv, inclusiv la cetalizare.

Condensarea cu acetonă are loc în mediu puternic acid realizat cu acid sulfuric concentrat, oleum sau clorsulfonic, cu rol de catalizatori și dezhidratanți. Activi se mai dovedesc $ZnCl_2$, $POCl_3$, H_3PO_4 etc. Se lucrează practic cu acid sulfuric concentrat sau monohidrat. Monocetalul, la rece, trece în dicetalul pe care *1,2-* și *2,3*-mono-aceton-sorbo-piranoza nu-l pot da. Cum final rezultă, mai ales, dicetal și puțin *2,3*-monocetal furanozic rezultă că piranozele s-au convertit în furanoze prin intermediul etapelor succesive ale echilibrului. Deplasarea echilibrului se face cu un exces de acetonă, o cantitate mare de acid sulfuric deshidratat pentru scoaterea apei din sistem și coborârea temperaturii pentru a favoriza componenta mai instabilă (dicetalul). Fiind procese de echilibru, vor cere un timp de reacție de ordinul zecilor de ore (20 ore la 5°C). Echilibrul va fi cel care exclude transformarea integrală a monoacetonsorbozei (MAS) în diacetonsorboză (DAS), unele cantități din MAS rămân și trebuie eliminate. Ar trebui să se lucreze în două etape: 20°C pentru formarea MAS și —5°C pentru DAS, etapa secundă fiind mai lungă. Se preferă introducerea H_2SO_4 98% la temperaturi sub 12°C în suspensia acetonică de sorboză uscată și măcinată. Sorboza este insolubilă în acetonă, iar DAS se solvă, deci faza heterogenă inițial se omogenizează pe măsura formării DAS solubilă în excesul de acetonă. Pentru obținerea DAS se procedează la „înghețarea echilibrului". Masa de reacție răcită la —6°C se toarnă în NaOH 35%, astfel ca temperatura să nu depășească 5°C. Operația reușește doar la introducerea soluției sulfurice în fir subțire, sub agitare energică, pentru asigurarea eficacității transferului termic, în soluția alcalină în mic exces. Rezultă o masă heterogenă ce conține DAS, MAS, apă, Na_2SO_4, sorboză, oxid de mezitil, foronă și chiar urme de mesitilen. Toate produsele secundare ar consuma inutil mari cantități de oxidant în faza urmă-



toare. Se elimină sorboza insolubilă prin filtrare, dacă este cazul, acetona prin distilare la 56—80°C, produsele de condensare ale acetonei la 85—90°C sub vid, apa, Na_2SO_4 și MAS solvită prin decantare. Rezultă DAS cu randament de circa 70%.

Se pare că rentabilizarea procesului de obținere a vitaminei C depinde în cea mai mare măsură de modul de oxidare al sorbozei diacetonate. Există numeroase încercări la scară mai mare sau mai mică cu o serie de agenți de oxidare. Cei care intră în discuție sunt: $KMnO_4$, NaClO,

Scanned with OKEN Scanner

$Ni(OH)_3 \cdot H_2O$, aer în prezență de catalizatori. Oxidarea cu aer în prezența unor catalizatori de Au, sau Pd/C ca și cea folosind peroxidul de nichel cad din motive economice, deoarece randamentul nu este încurajator.

O oxidare promițătoare este cea cu hipoclorit catalizată cu săruri de nichel ($NiCl_2$). Se lucrează la 50—60°C sau 90—100°C cu un raport molar DAS/NaClO de 1/3,66, aproape dublu față de stoechiometrie.

$$R{-}CH_2OH + 2\,NaClO + NaOH \longrightarrow RCOONa + 2\,NaCl + 2\,H_2O$$

Folosind circa 2% $NiCl_2$ față de DAS, randamentele ating 90%, câteva procente mai puțin decât în procedeul cu permanganat. Un rol deosebit de important îl joacă $NiCl_2$: s-a putut evidenția $Ni(OH)_3 \cdot H_2O$ sau $Ni_2O_3 \cdot 2H_2O$ (peroxid de nichel) și chiar Ni^{4+}, care se pare că este catalizatorul efectiv. Faza apoasă heterogenă impune o atentă eliberare a acidului 2-ceto-gulonic de anorganicele însoțitoare.

Tot în mediu alcalin se lucrează și cu $KMnO_4$ la temperaturi mai joase (35°C). Alcalinitatea mediului este determinantă pentru bunul mers al procesului. La pH=12—14 (6—8 g NaOH/litru), permanganatul dezvoltă întreaga capacitate de oxidare utilă:

$$_3R{-}CH_2OH + {}_4KMnO_4 + {}_3NaOH \rightarrow {}_3R{-}COONa + {}_4MnO_2 + {}_4KOH + {}_4H_2O$$

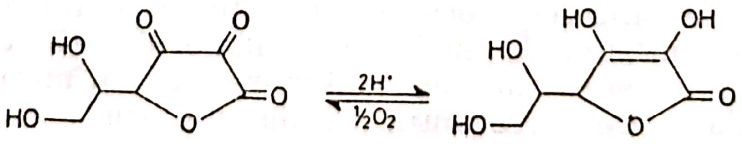
Într-un mediu prea alcalin rezultă doar manganat (K_2MnO_4) care nu mai este oxidant în aceste condiții, iar în mediu acid reducerea permanganatului merge până la Mn^{2+}, când are loc degradarea oxidativă a moleculei organice. Mediul acid este generat de o DAS impură, când impuritățile ușor oxidabile la CO_2 și acid oxalic consumă NaOH și chiar acidulează mediul.

Dezavantajul procesului rămâne consumul mare de permanganat. După filtrarea MnO_2 (destinat bateriilor uscate sau reoxidării la permanganat) și tratare la 0°C cu HCl 15% până la pH=2 rezultă hidratul acidului diaceton-2-ceto-gulonic (ca precipitat insolubil în apă rece) cu un randament de peste 90%.

Etapa de hidroliză-enolizare-lactonizare are loc într-un mediu de EtOH/$CHCl_3$/HCl apos la 60°C când rezultă direct acidul ascorbic. Temperatura de fierbere a mediului limitează temperatura de reacție la 60°C și lungește mult timpul necesar. La temperatură mai înaltă reacțiile decurg mai rapid, dar mai puțin selectiv. În condițiile noastre se obține un acid ascorbic brut de 97% concentrație și 80% randament, care se mai supune unei recristalizări cu decolorare pentru a deveni produs farmaceutic. Aceste operații au loc în absența aerului și ionilor metalelor tranziționale, ce ar facilita oxidarea, în soluții saturate de SO_2 sub pernă de azot sau CO_2.

Capacitatea reducătoare a acidului ascorbic face ca acesta să fie activ prin sistemul redox acid ascorbic/acid dehidroascorbic. Hidrogenul necesar reducerii formei dehidro este furnizat de apă, iar radicalii HO· rămași servesc numeroaselor hidroxilări enzimatice ale metabolismului.

$$2\,HOH \longrightarrow 2H^{\cdot} + 2HO^{\cdot}$$



Scanned with OKEN Scanner

Pentru răsadurile de mazăre s-a putut dovedi că în mecanismul de respirație oxigenul trece în apă cu hidrogenul acidului ascorbic. În organismul animal este implicat în sinteza dentinei și oseinei și lipsa lui va deranja metabolismul calciului cu caracteristicile hemoragice cunoscute ce afectează oasele și dinții.

Nevoile unui organism adult sunt de circa 70 mg/zi și se satisfac prin fructele proaspete. Este netoxic și se poate administra și în cantități mult mai mari, din care organismul reține doar necesarul.

Acidul ascorbic, dehidroascorbic și esterul metilic au aceeași activitate antiscorbutică. Scurtarea cu un carbon a catenei nu modifică semnificativ activitatea, dar lungirea catenei, modificarea configurației C^5, eliminarea ori înlocuirea cu NH_2 a ^6OH o diminuează simțitor, fără a apărea proprietăți de antagonist.

Acidul ascorbic se comercializează ca *Vitamina C** și se prescrie în scorbut, infecții, stress, astenie, efort fizic și intelectual exagerat, ulcer, sarcină, alăptare, paradontoză.

Scanned with OKEN Scanner

8.

HORMONI

Hormonii sunt produse de secreție internă ale unor organe glandulare și a sistemului nervos, care, în concentrații extrem de mici, coordonează și controlează dezvoltarea întregului organism. Împreună cu vitaminele și enzimele acționează drept biocatalizatori în organismele animale.

Glandele interne care produc hormoni sunt: hipofiza, tiroida, paratiroidele, suprarenalele, pancreasul și gonadele. Produc de asemenea hormoni terminațiile nervoase ale neuronilor și hipotalamusul. Primul hormon cunoscut a fost adrenalina (1900), iar cei mai recent studiați sunt cei produși de hipotalamus (1968—1977).

În cazul hipofuncției sau tectomiei glandei respective apar dereglări grave generate de insuficiența hormonală. Aceste dereglări sunt ameliorate la administrare de hormoni naturali sau înlocuitorii lor de sinteză și semisinteză. Spre deosebire de vitamine, unde hipervitaminoza de cele mai multe ori nu este primejdioasă, hiperfuncționarea glandelor generează altă serie de afecțiuni serioase, la fel de grave ca și cele apărute la hipofuncție.

Din punct de vedere structural hormonii sunt de natură oligopeptidică și polipeptidică (hipofizari, hipotalamici, insulina etc.), steroidă (corticoizi, sexuali) sau cu structuri diverse (tiroidieni, adrenalinici).

Hipofiza este o glandă mică situată la baza creierului, de circa 0,5 g, care produce hormoni de structură polipeptidică ce coordonează producția de hormoni a altor glande din organism. Aceștia sunt: — hormonul de creștere (somatotrop, *somatotropină*) format din 245 aminoacizi, cu masă moleculară circa 27 000, cu acțiune asupra creșterii în greutate a organismului; — hormon gonadotrop *(gonadotropină),* produs în cantități invers proporționale cu hormonii sexuali, cu acțiune asupra dezvoltării sexuale normale; — hormon tireotrop *(tireotropină),* care reglează producția de hormoni a tiroidei; — hormon corticotrop (ACTH), format dintr-o succesiune de 39 de aminoacizi, care reglează producția de hormoni a glandelor suprarenale; — hormon lactogen *(prolactina),* care stimulează direct glandele mamare; — *ocitocina,* care provoacă contracțiile uterine, și — hormon antidiuretic *(vasopresina),* care coordonează reabsorbția apei din tubul distal.

În 1978 premiul Nobel pentru medicină s-a atribuit lui R. Guillemin, A. Schally și R. Yalow pentru descoperirea hormonilor hipotalamici. Se cunosc un *hormon eliberator de tireotropină,* un *eliberator de hormon gonadotrop* și un *inhibitor de hormon somatotrop.* Sunt hormoni polipeptidici formați din 3, 10 și respectiv 14 aminoacizi care controlează

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8.1.

Calea reacției endocrine la stimulii din mediu

Stimulii din mediu extern (fizici, chimici, psihici, biologici etc.)														
Mediatorii chimici	+ DOPA Nor. Ang. Ins.	— stress Dop. Adr.	+ Nor. Ser.	— Adr. Ang.	+ Nor. Dop. GABA Ser. Melat.	+ Nor. DOPA	— Ser. PGE 2	+ Dop. Ser. Estr. Stomatot. Tireot.	— DOPA Stomatos Ach GABA	+ Nor.	— Dop.	+ Adr. Ach. Glu. Ang. II	— Nor. DOPA GABA Gli.
Hormoni hipotalamici	H.E. somatotropină	Somatostatină	H.E. tireotropină	H.E. Corticotropină		H.E. Gonadotropină		H.E. prolactină	H.I. prolactină	H.E. H.I. melanotropine			
Hormoni adenohipofizari	Somatotropină		Tireotropină	Adreno-corticotropină (ACTH)		Foliculostimulină Luteo-stimulină		Prolactina		Melanotropine		Vasopresină	Ocitocină
Hormoni periferici			T_3 T_4	Cortizon, Hidrocortizon	Aldosteron	Estrogeni Gestageni Androgeni							
Loc acțiune	Țesuturi			Nefron		Organe genitale		Glande mamare		Celule melanofore		Nefron	Glande mamare, uter

LEGENDĂ:

Nor. — noradrenalină; Ang. — angiotensină; Adr. — adrenalină; Ser. — serotonină; Melat. — melatonină; PGE. — prostaglandină; Estr. — estrogeni; Ach. — acetilcolină; GABA — γ-amino-butiric; Dop. — dopamină; Glu. — glucoză; Gli. — glicină; H.E. — hormon eliberator de; H.I. — hormon inhibitor de.

Scanned with OKEN Scanner

producția de hormoni ai hipofizei. Se bănuie existența altor hormoni hipotalamici cu efect de stimulare și inhibare asupra producției de hormoni adenohipofizari (tab. 8.1).

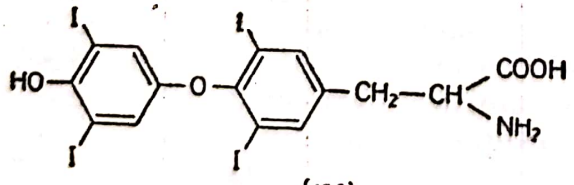
Hipotalamusul este o structură aflată la baza creierului, formată din mai mulți corpi, în care se află sinapsa precorticală a tuturor căilor senzoriale și senzitive, căi ce aduc informații cu privire la mediul extern. Astăzi este unanim acceptat că organismul animal se adaptează la mediu pe calea unei reacții vegetativ-endocrine. Sub acțiunea stimulilor din mediu, prin intermediul mediatorilor neuronici (adrenalină, DOPA, GABA, serotonină, angiotensină etc.), creierul comandă producerea hormonilor hipotalamici esențiali pentru hipofiză, hipofiza produce hormonii ce controlează activitatea glandelor periferice, iar hormonii produși de acestea acționează direct asupra țesuturilor ce execută reacția organismului. De exemplu, frigul și noradrenalina stimulează formarea și eliberarea de hormon eliberator de tireotropină din hipotalamus, acesta comandă eliberarea tireotropinei hipofizare, care coordonează activitatea glandei tiroidiene, tiroida produce și eliberează tri- și tetra-iod tironină, acestea stimulează metabolismul bazal, măresc viteza arderilor din organism și generează energia necesară adaptării. În tabelul 8.1, este prezentat acest lanț de dependențe pentru câteva glande periferice mai cunoscute.

Alte glande endocrine sunt pancreasul și paratiroidele. Pancreasul produce insulina, un hormon polipeptidic format din două catene de 30, respectiv 21 aminoacizi legate prin două punți disulfurice, care reglează utilizarea glucozei la nivelul țesuturilor și a cărei insuficiență produce diabetul zaharat. Hormonul produs de paratiroide are masa moleculară de circa 8 600 și conține 84 aminoacizi. El reglează metabolismul calciului și fosforului în organism.

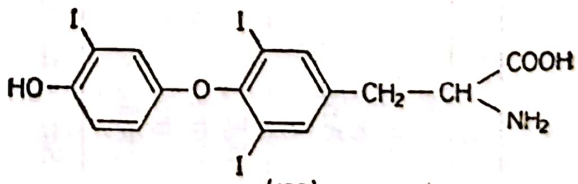
Hormonii de structură polipeptidică fac obiectul de studiu al unei discipline unde vor fi prezentați detaliat. În cadrul acestui capitol se vor studia doar hormonii neproteici produși de glanda tiroidă, glandele suprarenale și gonade.

8.1. HORMONI TIROIDIENI

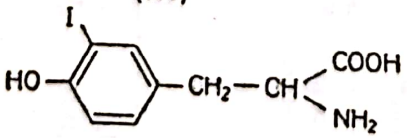
Glanda tiroidă este așezată pe trahee în partea anterioară a gâtului. Conține circa 90% din iodul organismului legat de amino-acizii tireoglobulinei, o proteină iodată cu masa moleculară 650—700 000. Din glanda tiroidă s-au putut separa și caracteriza tetraiod- și triiod-tironina cu acțiune hormonală clar exprimată. Alături de acestea s-au găsit monoiod- și diiod-tirozina (aproximativ 120 de resturi într-o moleculă de tireo-

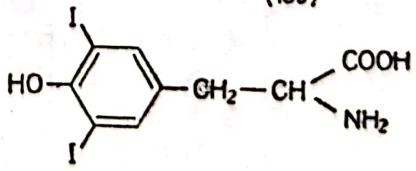


(138)



(139)





Scanned with OKEN Scanner

globulină) fără activitate hormonală, care joacă rol de precursori ai primilor în biosinteză.

Hormonii tiroidieni sunt sintetizați și stocați în glanda tiroidă, de unde trec în fluxul sangvin și ating un nivel de 3—6,5 γ/ml. Hipofuncția tiroidei scade concentrația acestor hormoni sub limita inferioară și generează hipotiroidismul: la copii se oprește dezvoltarea fizică și intelectuală (cretinism: cap mare, corpul și membrele subdezvoltate, nivel intelectual redus), iar la adulți apare „mixedem". Acesta se manifestă prin scăderea metabolismului bazal și a temperaturii corpului, dezvoltarea țestului glandular când rezultă „gușa simplă", afecțiune endemică din unele așezări montane în a căror apă potabilă lipsește iodul.

Hormonii tiroidieni accelerează sinteza proteică, iar acțiunea de generare a căldurii este doar un efect secundar. Hipertiroidismul accelerează metabolismul bazal, mărește consumul de oxigen al organismului, accelerează arderile, mărește agitația, produce exoftalmie și crește volumul tiroidei (boala lui B a s e d o w). La copii mărește dimensiunile corporale, greutatea, iar dacă se asociază cu un exces de somatotropină apare chiar gigantism (corp uriaș, cap mic).

Introducerea în dieta hipotiroidienilor a mici cantități de iod sub formă de iodură (0,0075% KI în sarea de bucătărie) previne și retardează efectele hipotiroidismului. Cantități mari de iod se pare că acționează ca frenator al secreției de hormoni tiroidieni și acest fapt se folosește în hipertiroidism. Se utilizează: **Iodura de potasiu*** *(Iodid, Iodetten),* iodura de sodiu *(Strumex),* soluția apoasă de iod *(Thirojod).*

În hipotiroidism se administrează *Tiroidă** și **Tireoglobulina** *(Proloid)* pulbere, respectiv extract purificat de glandă tiroidă porcină sau bovină, Tireotropină hipofizară animală (*TSH*, **Thyrotrophin**) și un analog sintetic al TRH (**Protirelin**), Sunt stimulenți ai dezvoltării normale fizice și psihice mai ales la copiii întârziați, stimulează dezvoltarea țesuturilor și organelor și corectează metabolismul glucidic și hidric.

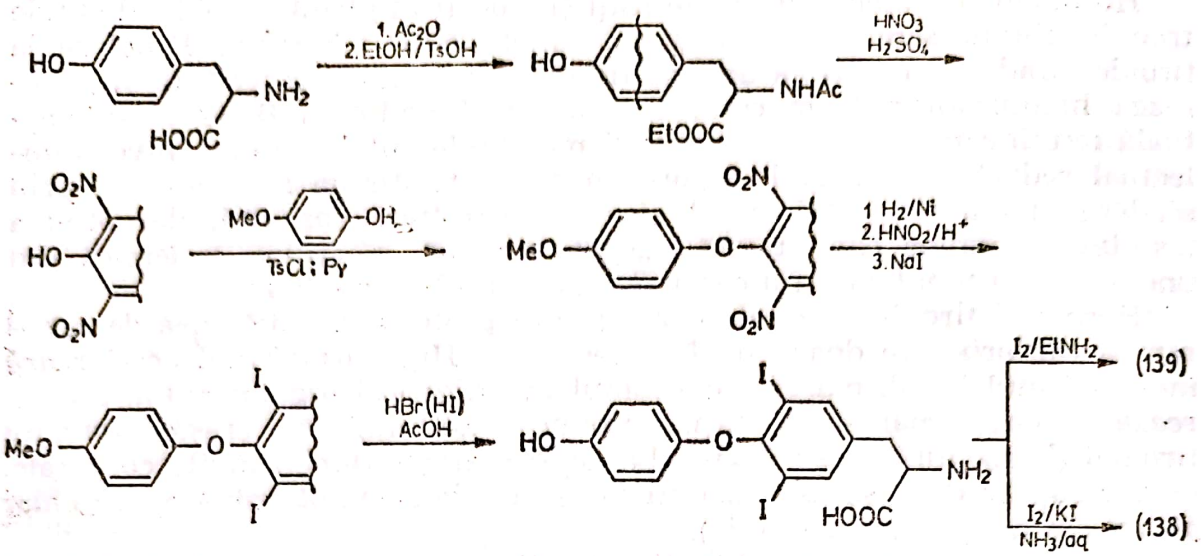
Cei doi hormoni importanți sunt sintetizați în glanda tiroidă din două molecule de diiod-tirozină sau una de derivat mono- și alta de derivat di-iodurat. Tetraiod-tironina se deiodurează repede la derivatul tri-iodurat astfel încât raportul T_4/T_3 scade rapid de la valoarea 4/1 din glanda tiroidă la 1/3 din serul sanguin.

În practica terapeutică se folosește sarea de sodiu a *L*-3,5,3′,5-tetraiod-tironinei (138, **Tiroxin, Levotiroxin,** T_4), cloridratul *L*-3,3′,5′-triiod-tironinei (139, **Liotironină, Tiroton***, T_3), de asemenea amestecul lor în proporție de 4/1 similar amestecului natural de hormoni *(Liotrix, Euthroid, Thyrolar)* și asociat cu o tiroxină dezmetaminată *(Tiratricol, Triacana).*

Obținerea industrială a acestor hormoni utilizează (—) tirozina naturală. Se procedează la protejarea celor două grupe funcționale, apoi la dinitrarea nucleului aromatic. Hidroxilul se eterifică cu *p*-metoxi-fenol în piridină în prezența clorurii de tosil, când esterul tosilic al fenolului eterifică hidroxilul puternic acid al derivatului di-nitro. Transformarea grupelor nitro în halogen se face prin reducere catalitică, diazotare și reacție S a n d m a y e r cu o soluție apoasă de iodură. După hidroliza cu HI sau HBr în AcOH a grupei metoxi se introduc unul sau doi atomi de iod la tratare cu soluție de iod în etilamină, respectiv cu I_2/KI în amoniac concentrat. Randamentele globale depășesc cu puțin 25%. S-au pus la punct mai multe metode de sinteză a 3,5-di-iod-tironinei cu utilizarea tri-iod-nitrobenzenului, a compușilor de iodoniu pentru partea difenil-eterică și

Scanned with OKEN Scanner

a azlactonei hipurice pentru construirea catenei alaninice, dar aceste variante sunt mai puțin acceptabile din punct de vedere economic.

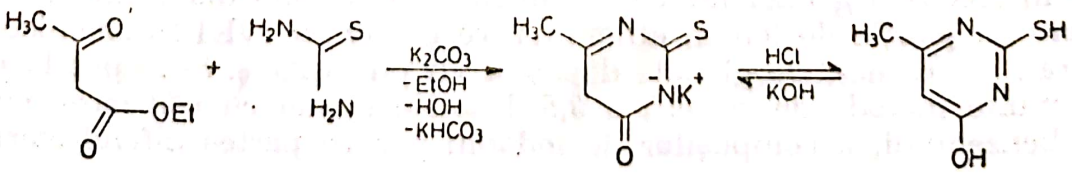


Utilizarea în etapa finală de iodurare a izotopilor marcați radioactiv de iod (^{125}I, ^{131}I) pune la dispoziție un instrument eficace de diagnostic și investigare utilizat în afecțiunile tiroidiene *(Triomet 125, Triomet 131)*. Prin introducerea în poziția *1* a unor resturi de alți acizi carboxilici sau amino-acizi (de exemplu acetic, propionic), eliminarea iodului din *3'*, *5'* sau introducerea în aceste poziții a altor halogeni conduce la produse cu activitate hormonală inferioară hormonilor naturali. Tironina însăși este inactivă și atomii de iod din *3,5* se dovedesc indispensabili activității hormonale. Se pot modifica grupele funcționale ale Levotiroxinei și Liotironinei, dar numai prin transformare în forme care în organism să regenereze hormonii inițiali.

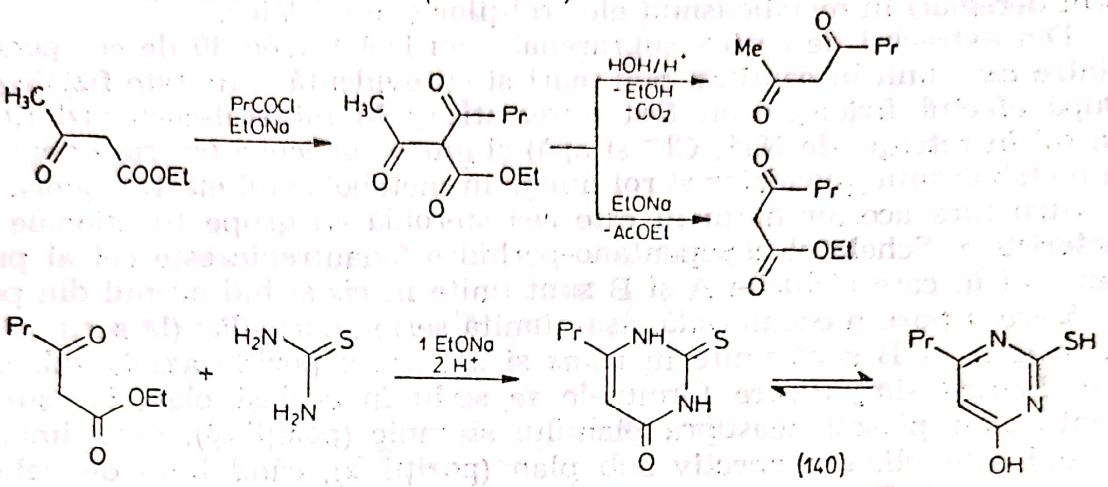
Medicamentele antitiroidiene se aplică în cazurile de hipertiroidism. În tratamentul antitiroidian s-a utilizat cel mai simplu membru al familiei: tioureea. Astăzi se folosesc produse mai active și mai bine tolerate în care se regăsește însă aceeași structură tioureică.

Metiltiouracil* *(Thyreostat)* are proprietatea de a deprima funcția de sinteză a hormonului tiroidian și indirect stimulează producerea tireotropinei. Se administrează în boala lui B a s e d o w, gușă și hipertiroidism simplu.

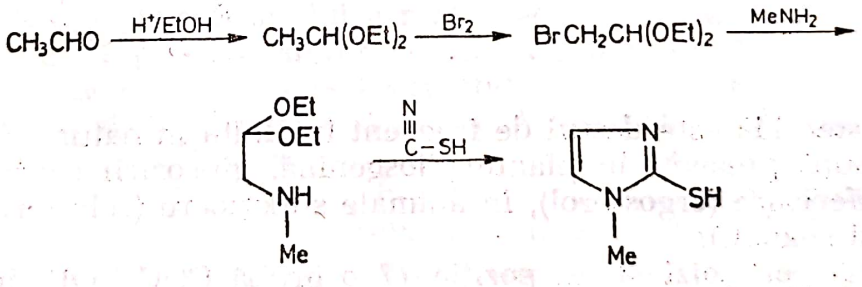
Sinteza sa are loc prin ciclizarea esterului acetil-acetic cu tiouree în cataliză bazică. Pentru asigurarea fazei omogene se lucrează în soluții alcoolice, în care reactanții se solvă foarte bine. Lucrând cu metanol și carbonat de potasiu anhidru faza omogenă este asigurată prin simpla agitare la 60°C a reactanților. Din soluție va precipita în timp sarea de potasiu a tiouracilului. După consumarea tioureii și solubilizarea cu apă a suspensiei se precipită tiouracilul liber prin neutralizare și răcire. Randamentul sintezei este de circa 80%, iar purificarea produsului se face prin solubilizare în mediu alcalin, decolorare cu cărbune și reprecipitare, când puritatea depășește 99%.



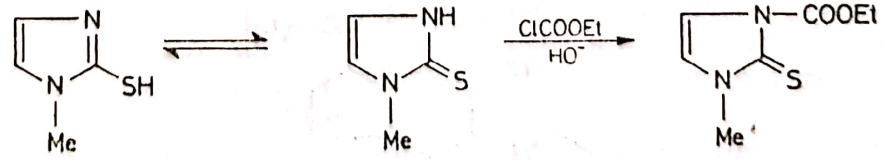
Propiltiouracilul (140, *Propycil*) este produsul cel mai puțin toxic și cel mai activ din seria 6-alchil-2-tiouracililor. Este aproximativ de 11 ori mai activ decât Metiltiouracil*. Se obține pe aceeași cale, dar utilizând esterul butiril-acetic. Acesta rezultă tot din cel acetil-acetic prin acilare a metilenului activ cu clorură de butiril în prezență de EtONa, apoi scindare bazică a derivatului obținut. Prin hidroliză-decarboxilare rezultă cetona corespunzătoare, iar prin scindare în mediu bazic anhidru se elimină restul acil cu carbonilul mai electrofil. Cu clorură de fenil-acetil rezultă **Benziltiouracil** *(Basdene)*.



Structura tioamidică este evidentă și în compușii tionați ai imidazolilor. Un produs de 10 ori mai activ decât Propiltiouracil este **Tiamazol** (*Thyrozol, Metimazol, 1*-metil-2-mercapto-imidazol), care însă produce unele efecte secundare neplăcute (dureri la încheieturi și urticarie). Rezultă din metilamino-acetaldehidă la tratarea cu rodanură de potasiu. Prin bromurarea acetalului acetaldehidei apoi trecere în soluție de metilamină rezultă derivatul metil-amino-acetaldehidic, care ciclizează apoi cu KSCN:



Reacțiile secundare ale Metimazol-ului sunt mult diminuate prin grefarea unei grupe carbetoxi sau trebuie înlăturate cu antihistaminice. Se preferă reducerea toxicității prin tratarea cu cloroformiat în mediu alcalin când rezultă *1*-metil-2-mercapto-3-carbetoxi-imidazolul cunoscut sub denumirea de **Carbimazol** *(Neomercazol,* 141). Carbimazolul este un



(141)

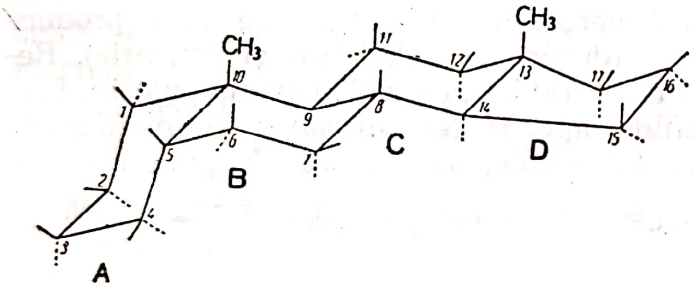
bun tireostatic, ușor tolerat de organism, dă rar reacții adverse gastro-intestinale, cefalee sau greață și are proprietatea de a diminua metabolismul bazal. Ca adjuvant se mai folosește cloratul de sodiu *(Irenat)* pentru retardarea metabolismului de iodurare.

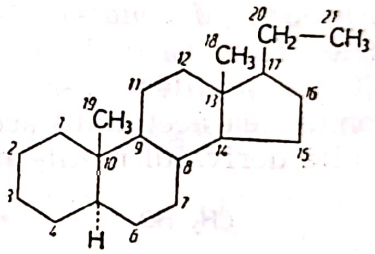
8.2. HORMONI CORTICOIZI

Hormonii corticoizi sunt produși de glandele suprarenale, două glande de câte 6 g fiecare plasate pe rinichi. Partea centrală a acestora produce adrenalină, care este sintetizată și de sistemul nervos vegetativ, iar exteriorul acestora (cortexul) produce acești hormoni corticoizi de structură steroidă. În absența acestor hormoni organismul suferă tulburări grave, de exemplu boala lui Addison — pe vremuri fatală, caracterizate prin dereglări în metabolismul electroliților și glucidelor.

Din extractul de cortex suprarenal s-au izolat vreo 30 de componenți dintre care unii în cantități mai mari și cu evidentă activitate fiziologică. După efectul fiziologic au fost sistematizați în mineral-corticoizi (joacă un rol în retenția de Na^+, Cl^- și apă) și gluco-corticoizi (cu rol important în metabolismul glucidelor și rol minor în metabolismul electroliților).

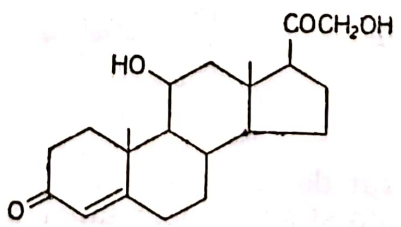
Structura acestor hormoni este cea steroidă cu grupe funcționale caracteristice. Scheletul ciclopentano-perhidro-fenantrenic este cel al pregnan-ului în care ciclurile A și B sunt unite în *cis* și hidrogenul din poziția *5* are o poziție ecuatorială, așa-numita serie „normală" (la seria „allo" ciclurile A și B sunt unite în *trans* și *5*H are o poziție axială sub plan -α-). Pentru simplificare formulele se scriu în același plan, iar substituenții sunt plasați deasupra planului steranic (poziții β), când linia de valență este plină, respectiv sub plan (poziții α), când linia de valență este punctată. Prezentăm aici formula spațială a 5β-adrostanului și cea convențională a pregnanului:





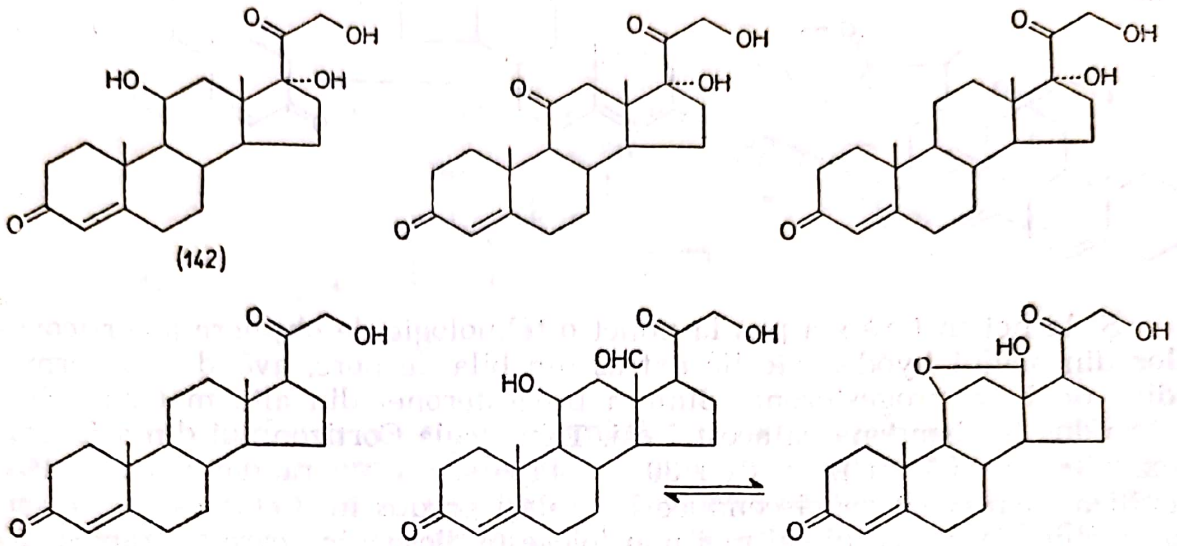
Structura steroidă este destul de frecvent întâlnită în natură. Compuși de acest tip sunt prezenți în plante (diosgenină, glucozizii cardiotonici), în animale inferioare (ergosterol), în animale superioare (colesterol, hormoni corticoizi și sexuali).

Hormonii corticoizi au în poziția *17* o grupă $COCH_2OH$, în poziția *3* o grupare carbonilică și în *4 (5)* o dublă legătură. Prezența în poziția *11* a unei grupe hidroxilice sau carbonilice nu este o constantă pentru toate aceste produse. Corticosterona conține toate aceste elemente structurale și se va folosi adesea ca structură fundamentală în desemnarea altor produse. Este *11*β,*21*-dihidroxi-pregn-*4*-en-*3,00*-dionă:



Cei mai importanți corticoizi separați din extractul de cortex s-a dovedit că sunt controlați ca producție de un hormon hipofizar cunoscut

ca hormon adrenocorticotrop (ACTH). Din categoria celor glucocorticoizi mai importanţi sunt: Hidrocortizon (*17*α-hidroxi-corticosteronă), Cortizon (*17*α-hidroxi-*11*-dehidro-corticosteronă) şi Cortexolon (*17*α-hidroxi-*11*-dezoxi-corticosteronă) caracterizaţi de grupa *17*α-hidroxilică, iar dintre mineral-corticoizi Desoxicorton (*11*-dezoxi-corticosterona) şi Aldosteron (Corticosteron-*18*-al).



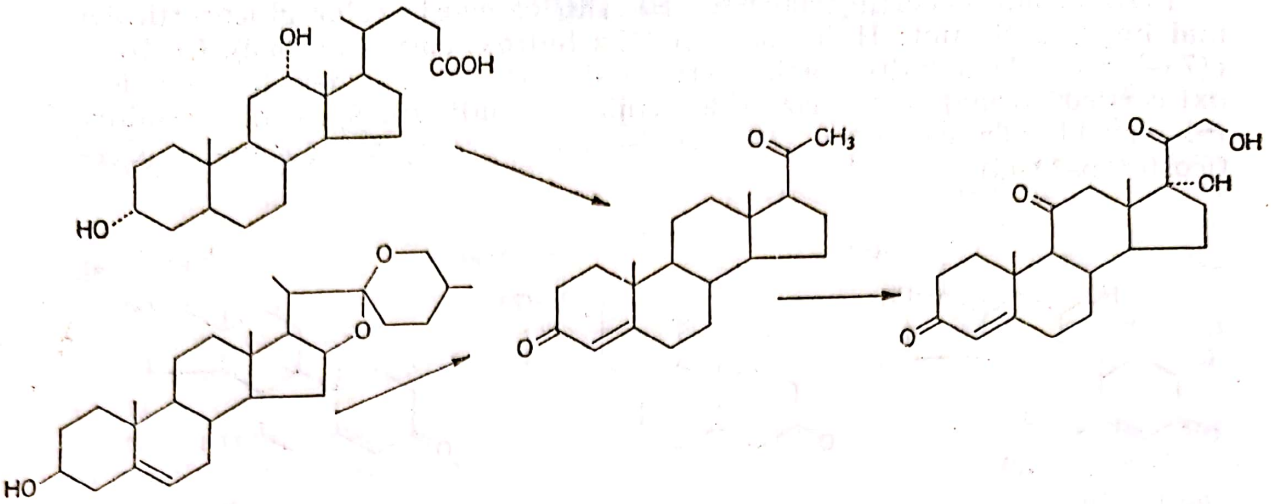
(142)

În glandele suprarenale se găsesc cantităţi foarte mici de hormoni. Din 500 kg glande de bovine s-a izolat 0,1 g Cortizon, 0,1 g Hidrocortizon, 0,4 g Corticosteronă şi 0,03 Aldosteron, iar pentru menţinerea în viaţă a unui pacient fără suprarenale este necesar extractul din 2 kg cortex (masa ambelor glande este de 10—15 g). Pentru obţinerea acestor produse în cantităţi utile scopurilor terapeutice se impune obţinerea lor prin semisinteză sau sinteză totală.

Sinteza totală a Cortizonului a realizat-o W o o d w a r d şi, independent, S a r r e t t printr-o sinteză complexă, laborioasă. A fost evident că sinteza totală nu este calea acceptabilă economic de obţinere industrială. În anii războiului (1941/42) în S.U.A. s-au alocat din fonduri militare subvenţii pentru 7 grupe de cercetare în direcţia semisintezei Cortizonului. Până în 1944 problema n-a fost finalizată, dar rezultatele erau destul de avansate pentru ca, ceva mai târziu, K e n d e l l să livreze 100 g de acetat de Cortizon pur pentru teste clinice, iar apoi la M e r c k din 600 kg acid dezoxicolic să obţină 1 kg acetat de cortizon tehnic printr-o sinteză implicând 36 de etape.

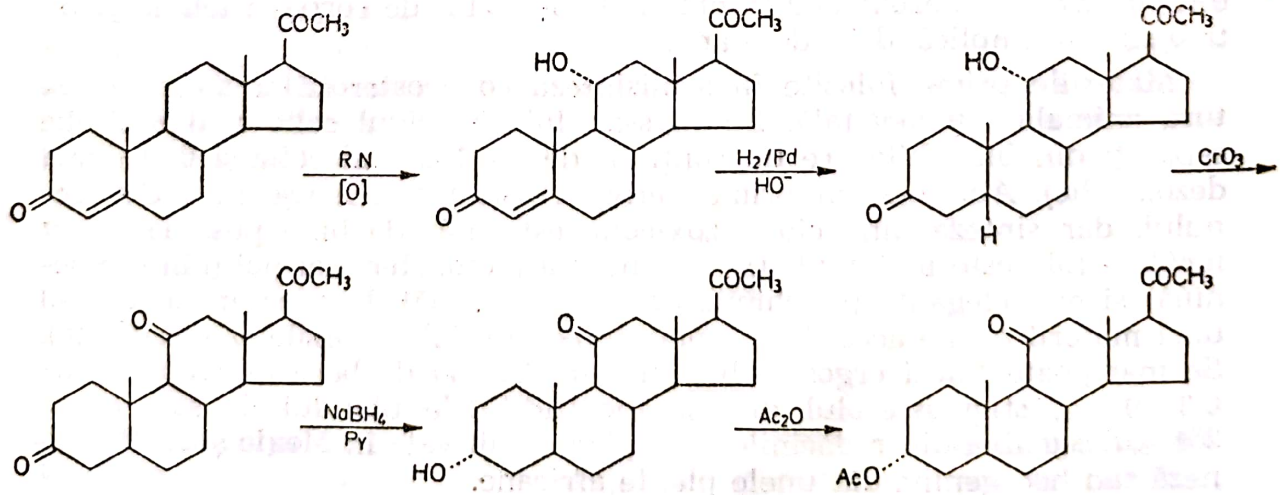
Materiile prime folosite în semisinteza corticosteroizilor sunt de natură animală sau vegetală. Iniţial s-au folosit acidul colic şi dezoxicolic separaţi din bilă (bila are un conţinut de 5—6% acid colic şi 0,7% acid dezoxicolic). Alte materii prime permit realizarea mai uşoară a Cortizonului, dar sinteza din acid dezoxicolic este atât de bine pusă la punct încât se foloseşte încă mult în detrimentul metodelor mai noi (din diosgenină) şi mai elegante (biochimic din progesteronă). În plus are avantajul unei materii prime accesibile zonei temperate (bila animalelor sacrificate). Se mai poate folosi ergosterolul aflat în drojdia de bere în proporţie de 0,3—0,4%, stigmasterolul din nesaponificabilele uleiului de soia (circa 25%),diosgenina din rădăcinile unei plante cultivate în Mexic şi R. P. Chineză sau hecogenina din unele plante africane.

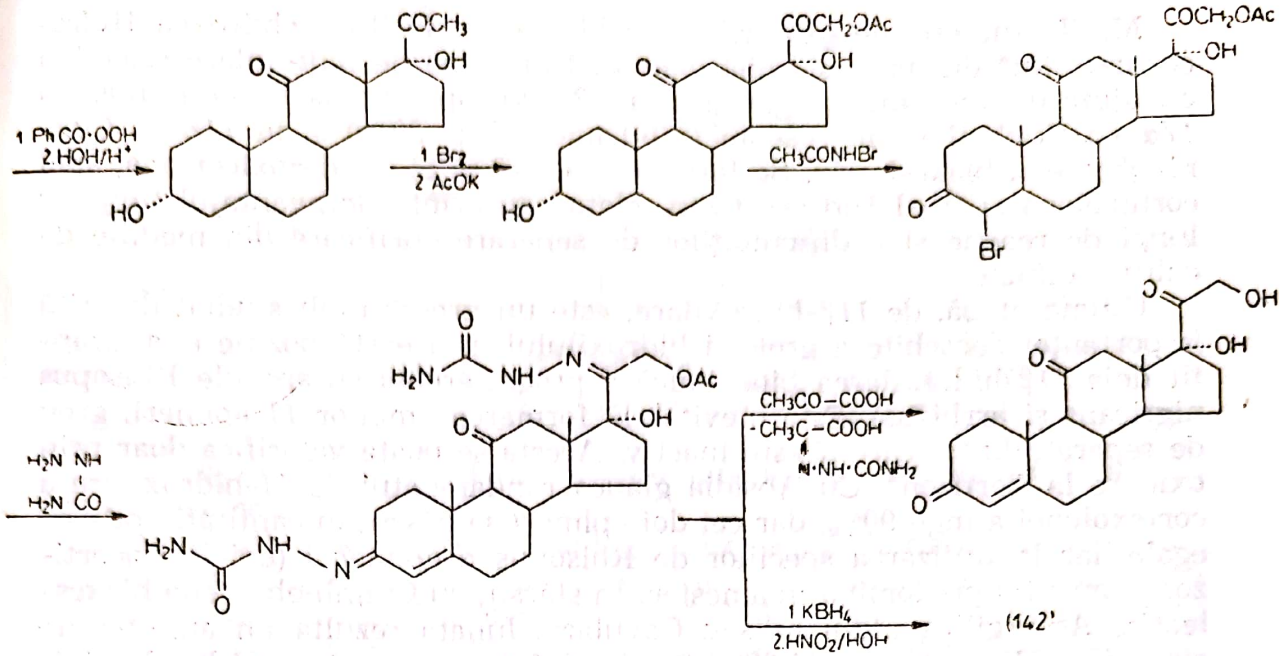
Scanned with OKEN Scanner



Și la noi în țară s-a pus la punct o tehnologie de obținere a corticoizilor din acidul hyodezoxicolic extras din bila de porc, având ca intermediar de bază progesterona. Sinteza progesteronei din alte materii prime a condus la abandonarea acestei căi. Tehnologia Cortizonului din acid dezoxicolic implică un proces cu 30 de etape și are un randament sub 1%. Utilizarea progesteronei conduce la același produs în 8 etape chimice sau 3 biochimice. Procesul cel mai nou folosește diosgenina care se transformă în Cortizon sau Hidrocortizon prin intermediul dehidropregnenolonei și progesteronei.

Progesterona se obține din ergosterol, stigmasterol, diosgenină etc., materii prime mai ușor accesibile. Transformarea sa în hormoni corticoizi este laborioasă. Greutatea constă în introducerea hidroxililor din pozițiile *11* și *17*. În 1952 s-a descoperit că *11*-hidroxilarea se poate face într-o singură etapă biochimică cu utilizarea Rhisopus nigricans sau arrhizus cu randamente de 90%. În continuare *11*α-hidroxi-progesterona formată se hidrogenează catalitic în mediu alcalin pentru saturarea dublei legături de *4(5)* și obținerea compusului 5Hβ. Prin oxidare cu anhidridă cromică rezultă pregnan-triona. Aceasta se reduce selectiv în *3* cu borohidrură în mediu piridinic. Introducerea grupei OH în *17*α se face cu acid perbenzoic după protejarea hidroxilului din *3* de acțiunea oxidantă a peracidului, grupa protectoare eliminându-se apoi. Se introduce grupa acetoxi în *21* prin bromurarea metilului activat de carbonilul din *20* și

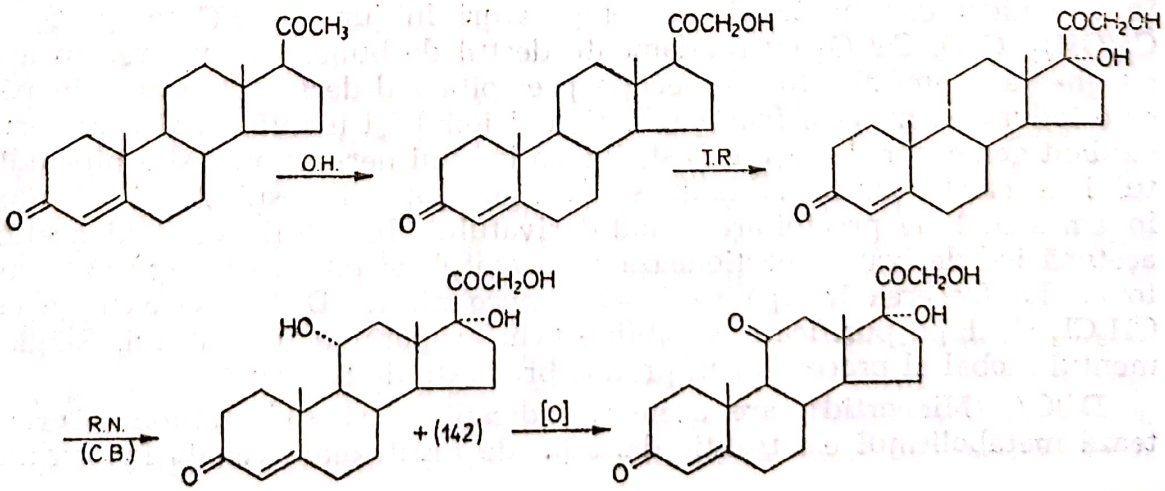




reacție cu AcOK. Cu N-brom-acetamidă se bromurează poziția *4* activată de carbonilul vecin, iar prin dehidrobromurare cu semicarbazidă se introduce dubla legătură în *4(5)*. Grupele carbazonice se înlătură cu acid piruvic prin transfer de grupă funcțională, când rezultă *Cortizon acetat** (**Cortison**, *Corton*, *17*α-hidroxi-*21*-acetoxi-pregn-*4*-en-*3,11,20*-trionă).

Cum boala lui Addison sau reducerea fiziologică a activității suprarenalelor nu sunt prea frecvente, cercetările asupra acestei sinteze complexe au fost stimulate de descoperirea unui spectaculos efect antiinflamator (împotriva artritelor reumatice). Acetatul de Cortizon are activitate antiinflamatorie și antialergică și intervine în procesele enzimatice care favorizează mobilizarea rezervelor de energie celulară, prin aceasta permițând organismului o mai bună adaptare. Se folosește în rarele cazuri de insuficiență sau atrofie suprarenală, în reacții alergice, în retenție hidrosodică (necesită un regim dietetic fără ion de Na^+).

Hidrocortizon* (142) este acetatul de Hidrocortizon, *21*-acetoxi-*11*β-*17*α-dihidroxi-pregn-*4*-en-*3,20*-diona. Este cel mai important hormon produs de cortexul suprarenalei. Rezultă din *Cortizon**, după protejarea carbonililor din *3* și *20* sub formă de oxime sau semicarbazone, prin reducerea selectivă a carbonilului din *11*. Eliminarea grupelor protectoare are loc prin hidroliză sau prin degradare cu acid azotos.



Marile succese ale oxidărilor biochimice au facilitat obținerea Hidrocortizonului* din progesteronă doar în trei etape de hidroxilare selectivă cu ajutorul unor microorganisme: în *21* cu Ophiobolus herpotrichus, în *17*α cu Trichothecium roseum (randament doar 30%) și în *11*β cu Cunninghamella blakesleasia. Se formează în prima etapă dezoxicortona, apoi cortexolona și final Hidrocortizon. Metoda prezintă dezavantajul timpilor lungi de reacție și a dificultăților de separare-purificare din mediile de cultură diluate.

Ultima etapă, de *11*β-hidroxilare, este un proces mult studiat datorită importanței deosebite a grefării hidroxilului în această poziție (s-a amintit deja *11*β-hidroxilarea biochimică a progesteronei cu speciile Rhisopus nigricans și arrhizus). Este inevitabilă formarea ambilor *11*-epimeri, greu de separat, dintre care α este inactiv. Acesta se poate valorifica doar prin oxidare la Cortizon*. Cu Absidia glauca randamentul de *11*-hidroxilare a cortexolonei atinge 90%, dar cei doi epimeri se găsesc în cantități aproape egale, iar la utilizarea speciilor de Rhisopus α-epimerul (epi-Hidrocortizonul inactiv) predomină în amestec. În sfârșit, cu Cunninghamella blakesleasia, Aspergillus nidulans sau Covularia lunata rezultă un amestec de circa 77% Hidrocortizon și 22% Cortizon* într-o singură etapă biochimică.

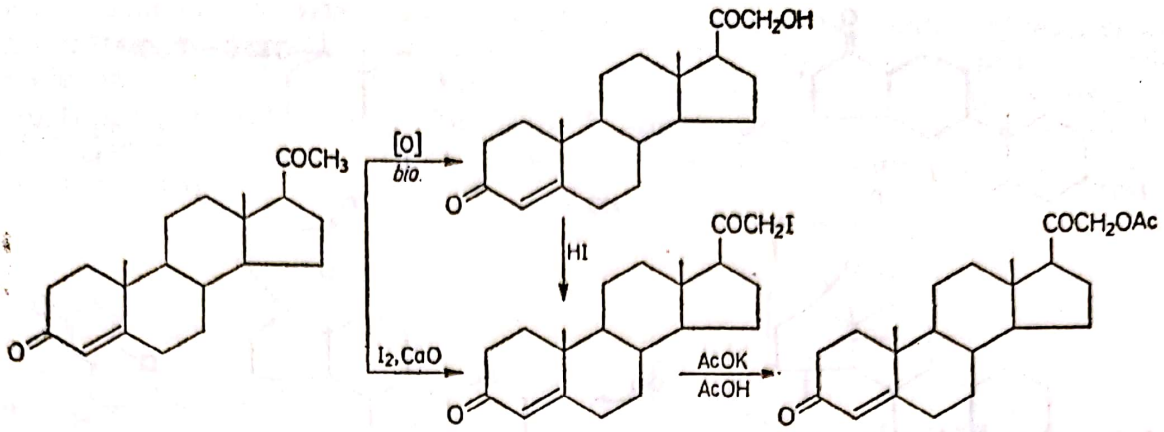
Hidrocortizon* se aplică parenteral și are activitate antialergică și antiinflamatorie. Se administrează în artritele reumatice, poliartrite, gută și dermatite. Mai solubil în apă este *Hidrocortizon hemisuccinat**, sarea de sodiu a monosuccinatului de *21-Hidrocortizon*. Are o acțiune mai rapidă, o durată de acțiune mai scurtă și este indicat în bolile alergice grave și insuficiență suprarenală. Nu are contraindicații deoarece se elimină rapid, de unde și prescrierea frecventă ca medicament de urgență.

Hormonii mineral-corticoizi intervin în metabolismul electroliților. **Aldosteron** *(Aldocorten)* este hormonul natural în prezența căruia apa și Na^+ sunt reabsorbite din tubii renali, iar K^+ este eliminat. Utilizarea terapeutică a acestui hormon prezintă neajunsul unei acțiuni foarte energice și a unei sinteze dificile, chiar dacă nu prea complicată.

Se preferă utilizarea acetatului de *11*-dezoxi-corticosteronă (**Desoxicorton,** *DOCA, Mincortid**), care a fost multă vreme singurul corticoid utilizat în corectarea metabolismului electrolitic, fără acțiune asupra metabolismului glucidic. Absența hidroxilului din *11* și a celui din *17* îl face mult mai ușor accesibil prin semisinteză chimică și biochimică. Progesterona se *21*-hidroxilează biochimic cu randament de circa 60%, iar noul hidroxil sub acțiunea unei soluții de HI se transformă ușor în *21*-iod-progesteronă. Dar progesterona se poate iodura direct în *21* cu iod metalic în tetrahidrofuran-metanol la temperaturi în jur de 0°C în prezența $Ca(OH)_2$, CaO, $CaCO_3$ cu randamente destul de bune. La turnarea în apă cu gheață a amestecului de reacție precipită iod-derivatul brut. Din păcate iodurarea nu este foarte selectivă și iodul își manifestă și caracterul oxidant generator de rășini. Distrugerea iodului nereacționat și a hipoioditului de calciu, ambii oxidanți, se face cu ajutorul tiosulfatului introdus în amestecul de precipitare a iod-derivatului. În soluție de acid acetic/acetonă iod-derivatul reacționează cu acetatul de potasiu la refluxul acetonei. La trecerea în apă se separă anorganicele, DOCA se extrage cu CH_2Cl_2 și, după purificare, se obține prin evaporarea solventului. Randamentul global al procesului în produs brut este de 85—90%.

DOCA (Mincortid*) are aceleași indicații ca și Aldosteronul. Corectează metabolismul electrolitic deranjat de insuficiența renală favorizând

Scanned with OKEN Scanner



reținerea de Na^+, Cl^- și HOH cu eliminare de K^+. Se administrează în insuficiența renală și în stări de șoc.

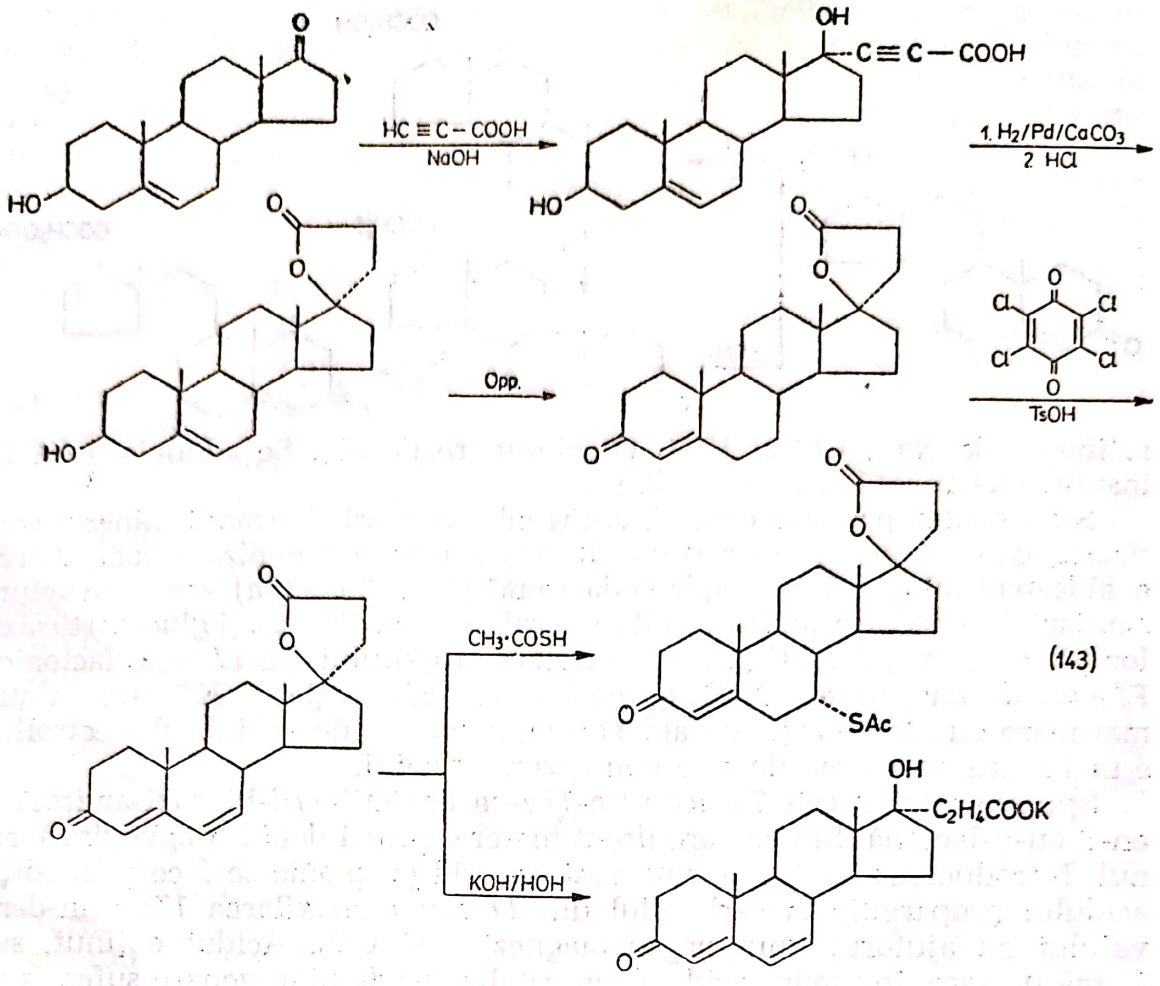
S-au căutat produse care să antagonizeze acești hormoni mineral-corticoizi, care să aibe deci acțiune diuretică prin antagonizare competitivă a aldosteronului natural. **Spironolactona*** (143, *Aldacton)* are o structură similară în oarecare măsură atât mineral-corticoizilor cât și glucocorticoizilor (absența grupei *11*-OH, dar prezența hidroxilului din *17* legat lactonic). Efectul de eliminare a NaCl și apei și de reabsorbție de K^+ este cu atât mai mare cu cât secreția de aldosteron, respectiv dezechilibrul electrolitic e mai mare, în edeme de cele mai diverse origini.

Spironolactona* este 7α-acetiltio-*17*α-carboxietil-*17*β-hidroxi-androst-*4*-en-*3*-on-γ-lactonă. Sinteza are drept materie primă dehidro-epiandrosteronul. Introducerea în *17*α a unui rest de acid propionic se face prin adiția acidului propargilic la carbonilul din *17* sau carboxilarea *17*α-etin-derivatului cu ajutorul unui organomagnezian și CO_2. Acidul obținut, sub formă de sare, în mediu acid, cu un catalizator de hidrogenare suferă succesiv o reacție de hidrogenare și una de lactonizare cu formarea derivatului lactonic. Prin oxidare Oppenauer (cu izopropoxid de aluminiu și ciclohexanonă în solvent anhidru aprotic) se obține structura *4*-androsten-*3*-onică, care se *7(6)* dehidrogenează cu cloranil în xilen la reflux, oferind posibilitatea adiției acidului tioloacetic la simpla încălzire a celor doi reactanți. Hidroliza alcalină a dienei conduce la un antagonist cu utilizare ca diuretic **Canrenoat de potasiu** *(Osyrol, Kalium-can).*

Dezvoltarea modernă a hormonilor corticoizi urmărește obținerea de produse cu caracter gluco-corticoid puternic și, dacă se poate, fără proprietăți mineral-corticoide. Se folosesc cu succes în câteva tipuri de afecțiuni caracteristice: reumatice (caracter antiinflamator), boli alergice și dermatologice (caracter antialergic) și boli infecțioase (asociere cu antibiotice), interne și nevrotice. Tipurile noi de produse urmăresc eliminarea sau atenuarea efectelor secundare ale celor clasice. Produsele clasice nu se pot administra în cure lungi din cauza acestor efecte, iar în poliartrită inflamarea reîncepe la întreruperea tratamentului. Retenția de Na^+, generarea de edeme și creșterea tensiunii arteriale, tulburări psihice uneori, sunt efecte ale dezechilibrului electrolitic (este necesară supravegherea tensiunii și ritmului cardiac), în plus utilizarea sistematică conduce la frânarea producției de ACTH și la atrofierea suprarenalelor.

Deoarece adesea fenomenele inflamatorii sau alergice sunt localizate se preferă aplicarea locală a acestor medicamente sub formă de unguente. Se evită astfel majoritatea efectelor secundare (inevitabile la administrare orală sau i.m.), dar este nevoie de medicamente mult mai active decât

Scanned with OKEN Scanner



(143)

cele clasice, deoarece absorbția prin piele este mult mai grea. De reținut faptul că, totuși, acestea sunt produse hormonale și o asemenea medicație trebuie abordată după epuizarea celorlalte posibilități terapeutice.

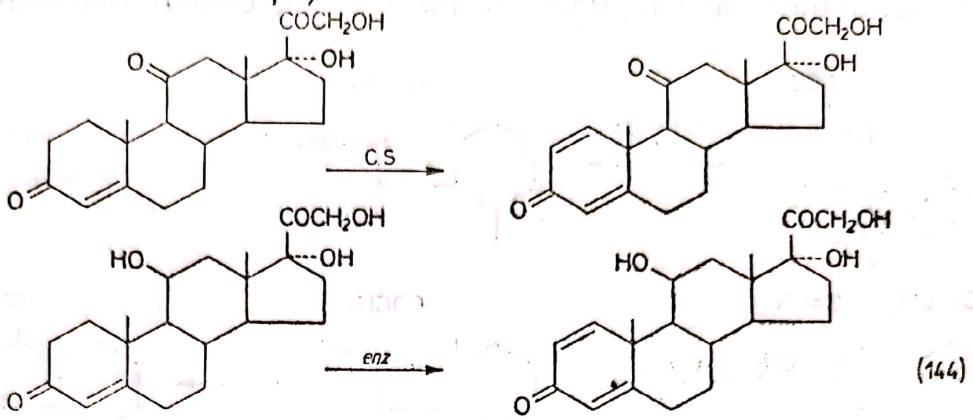
Obținerea steroizilor semisintetici introduce grupe funcționale inexistente în cei naturali și anume: dublă legătură în *1 (2)*, atomi de halogen în *9α* și *6α*, grupe metil în *6α* și *16α*, grupe hidroxilice în *16* etc.

1,2-Dehidrogenarea Cortizonului și Hidrocortizonului duce la *Prednison** și **Prednisolon** (144, *Supercortizol**). Prednison* se folosește în diverse forme acute sau cronice ale bolii reumatice și alte afecțiuni inflamatorii sau alergice, iar Supercortizol* s-a dovedit mult mai energic decât Prednison* și Hidrocortizon*. De obicei se găsește sub formă de *21*-acetat puțin solubil în apă sau *17,21*-diester propionic *(Prednicarbat, Dermatop)*. *21*-Hemisuccinatul sodic de Prednisolon și sarea disodică a esterului fosforic *(Solucort)* sunt foarte solubile și ușor tolerate, drept care se folosesc în curele scurte ale unui tratament de șoc la edemele pulmonare, bolile alergice grave și insuficiența suprarenală.

Dehidrogenarea se poate face chimic, cu SeO_2, puțin selectiv, necesitând protejarea hidroxililor liberi, sau biochimic, foarte selectiv și eficient cu ajutorul enzimelor produse de Corrinaebacterium simplex, Fusarium sau sușe selecționate de Artrobacter simplex. Prin cunoscuta metodă fermentativă se dezvoltă pe un mediu proteic o cultură de microorganism. După atingerea activității de dehidrogenare necesară unei șarje se introduce direct în biomasă Cortizon, iar după verificarea epuizării acestuia, prin supercentrifugare, se obține un concentrat de bio-

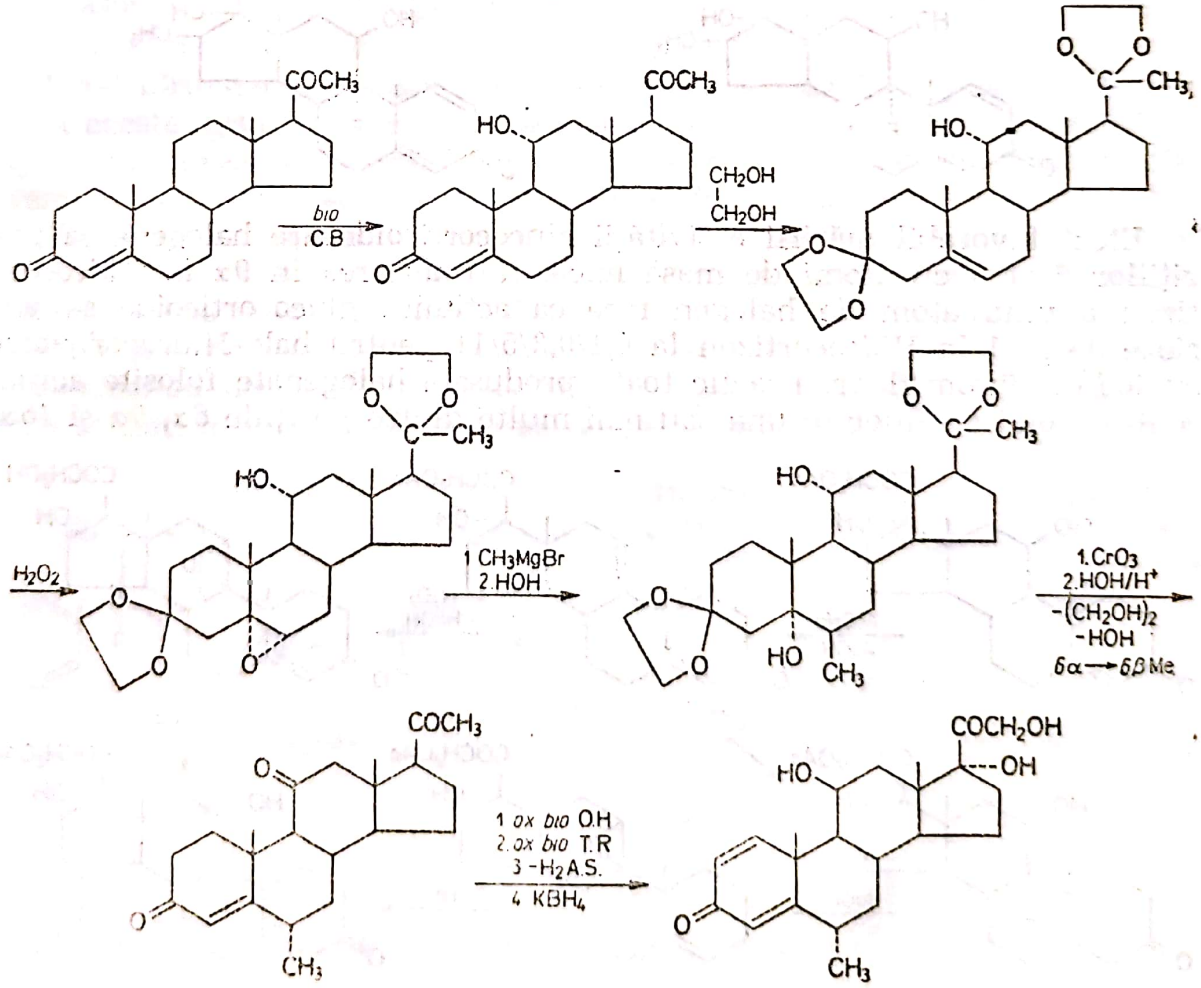
Scanned with OKEN Scanner

masă și acetat de Prednison ce trece la purificare. Se poate proceda și la separarea la sfârșitul fermentării a masei bacteriene, care conține enzimele necesare, și introducerea acestui concentrat enzimatic într-o suspensie fină de acetat de Hidrocortizon. În acest caz purificarea acetatului de Prednisolon e mai ușoară (nu există balastul masiv de impurități organice din mediul de fermentație).



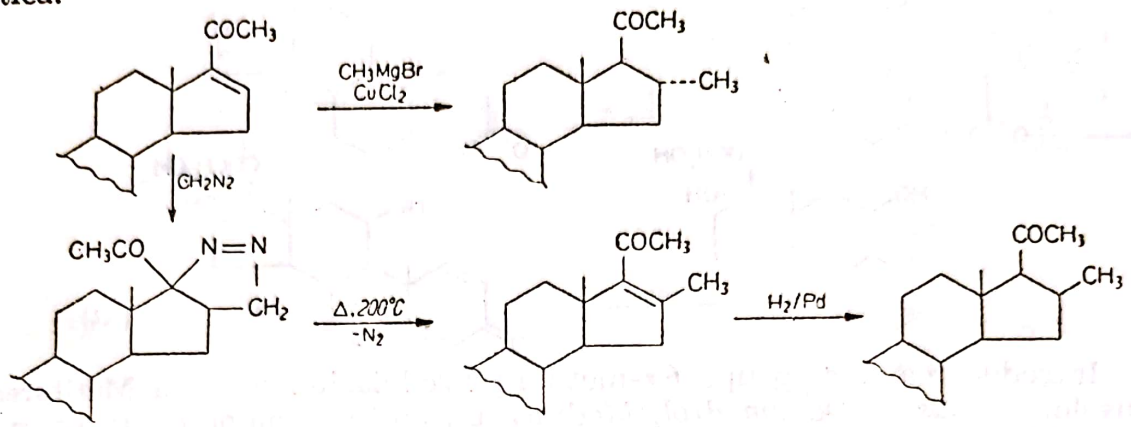
(144)

Introducerea unei grupe *6α*-metil în Prednisolon duce la **Metilprednisolon** *(Urbason, Depomedrol, Medrat),* un antiinflamator de 10 ori mai puternic decât Cortizon*. Grupa metilică se obține prin atacul cu un organomagnezian asupra ciclului reactiv epoxidic. Este necesară însă protejarea prin cetalizare a grupelor carbonilice reactive la compușii G r i g n a r d. Obținerea are ca materie primă progesterona. După introducerea grupei *6α*-metil se introduc și grupele *21-* și *17α*-hidroxilice, respectiv Δ^1, prin metodele cunoscute deja (de exemplu, trei reacții biochimice):

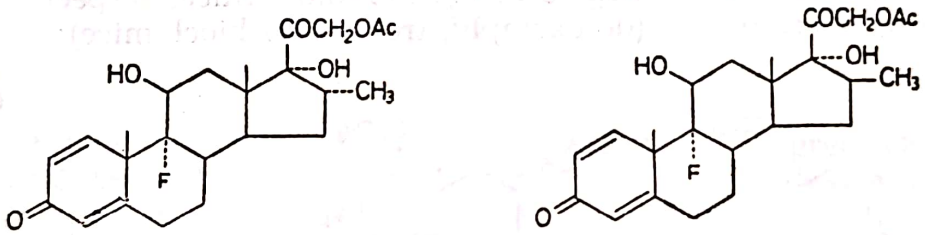


Și Metilprednisolon se transformă în hemisuccinat sodic solubil în apă *(Urbason soluble)* pentru tratamentele energice de urgență în infarct, embolie, arsuri, intoxicații medicamentoase și hepatice etc.

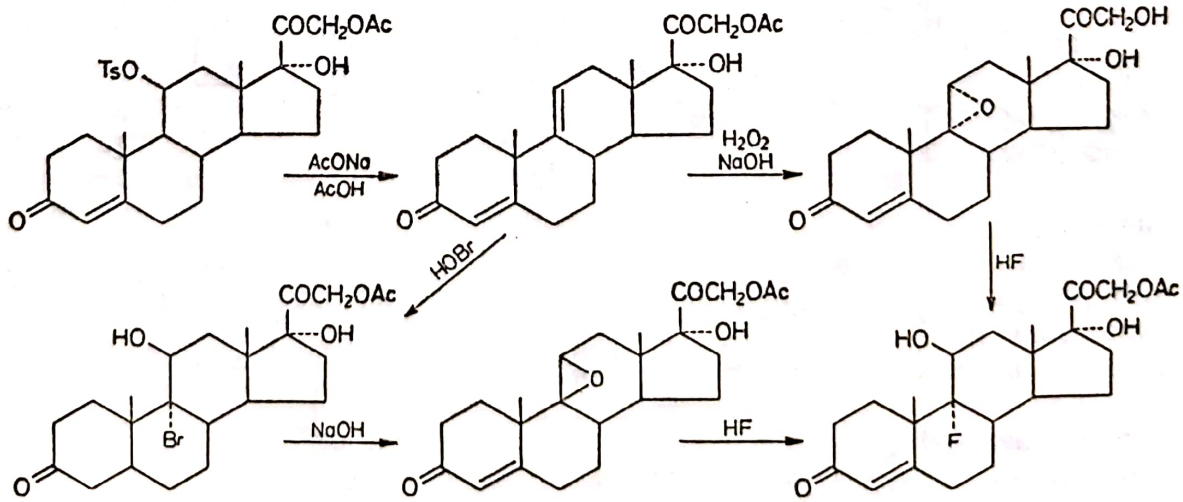
16-Metilarea decurge tot cu ajutorul compușilor Grignard prin adiția la o dublă legătură din compuși *16(17)*-dehidro, respectiv prin adiția diazometanului, descompunere termică la 200°C și hidrogenare catalitică.



Din această categorie sunt demni de menționat **Dexametason** și izomerul său *16β* **(Betametason)** a cărui activitate este abia jumătate din cea a primului. Sunt de 30—40, respectiv de 20 de ori mai activi antiinflamatori decât Hidrocortizon* și au acțiune mineral-corticoidă foarte slabă.

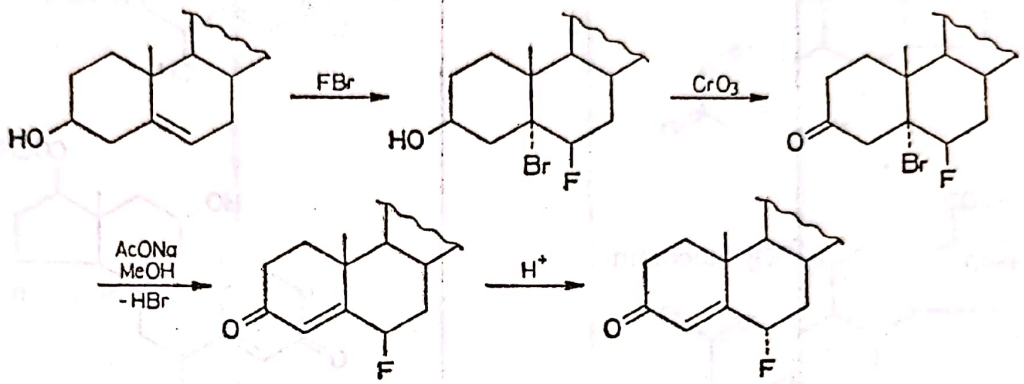


Efect favorabil măririi activității glucocorticoide are halogenarea pozițiilor 6 și 9 cu atomi de masă mică. Introducerea în 9α la Hidrocortizon a unui atom de halogen face ca acțiunea glucocorticoidă să varieze de la 1 la Hidrocortizon la 0,1/0,3/5/11 pentru halo-Hidrocortizonii cu iod/clor/brom/fluor. Practic toate produsele halogenate folosite actual conțin atomi de fluor în una sau mai multe dintre pozițiile *6α*, *9α* și *16α*.



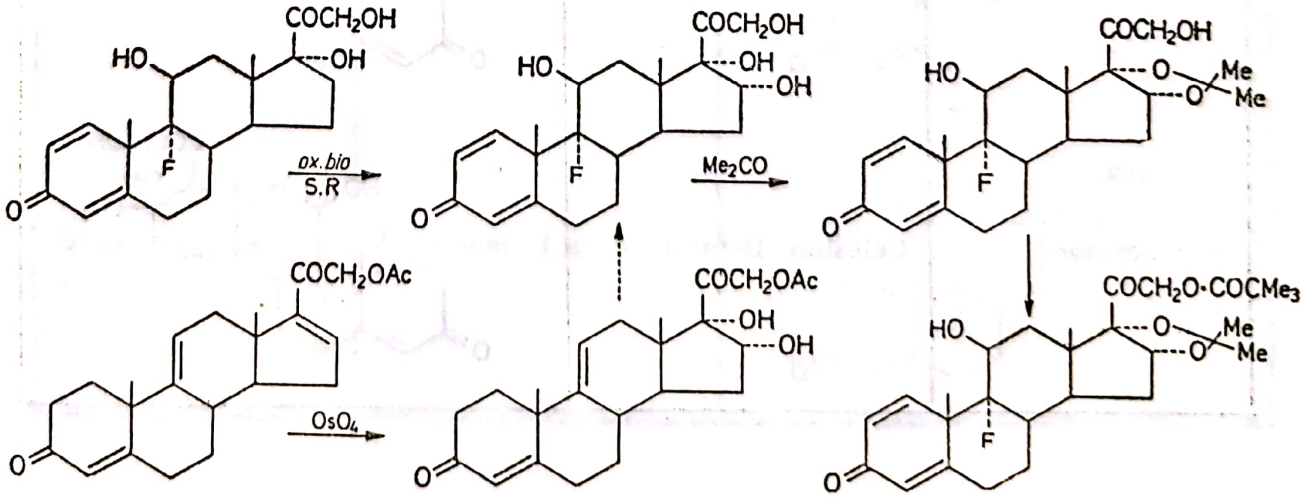
Introducerea unui atom de F în poziția 9α a steroizilor *11*-hidroxilați decurge prin derivatul *9(11)*-nesaturat. La încălzirea *11*-tosilatului cu AcOH/AcONa are loc o eliminare de acid tosilic cu formarea unei noi duble legături *9-11*. Prin adiție de acid fluorhidric la intermediarul epoxidic obținut cu perhidrol, acid hipocloros ori hipobromos rezultă 9α-fluor-hidrocortizon (**Fludrocortizon,** *Astonin*).

Pentru grefarea atomului de fluor în 6α se apelează la un derivat $\Delta^{5(6)}$-corticoid. Prin transformarea dublei legături în structură epoxi cu perhidrol, tratare cu HF și deshidratare sau la adiția fluorurii de brom și dehidrobromurare rezultă un derivat 6β-fluorurat. Epimerul activ rezultă la încălzirea în mediu acid. Introducerea grupelor *17*α-hidroxi-*16*α-F se face pe calea epoxidării derivatului Δ^{16}.

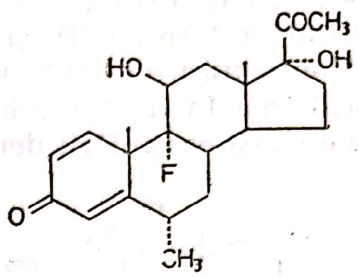
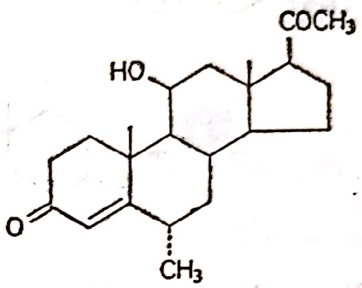
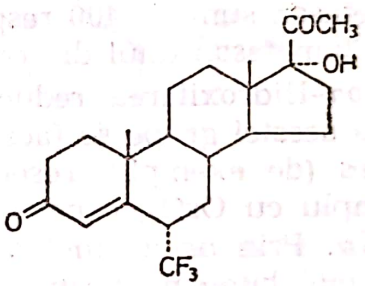
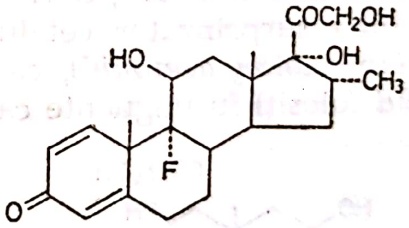
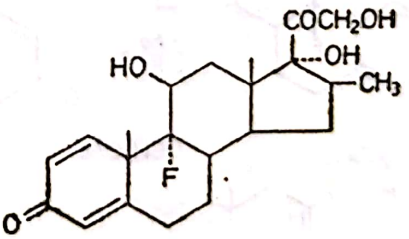


Din seria derivaților fluorurați (6α, 9α, 16α) Trifluoprednisolon și Parametason sunt de 400 respectiv 100 ori mai activi decât Hidrocortizonul, iar Flumetason unul din cei mai tolerați (tab. 8.2).

*16*α-Hidroxilarea reduce mult caracterul mineral-corticoid. Introducerea acestei grupe se face pe cale biochimică cu unele specii de Streptomyces (de exemplu, roseochromogenus) sau prin metode oxidative, de exemplu cu OsO_4, când se pot introduce două grupe hidroxilice în *16*α și *17*α. Prin prima metodă se obține din 9α-fluor-Prednisolon unul din cele mai bune medicamente ale seriei: 9α-fluor-*16*α-hidroxi-Prednisolon (**Triamcinolon,** *Volon, Berlicort*) de 4 ori mai activ decât Hidrocortizonul*. În mod surprinzător cetalul cu acetona este încă de 10 ori mai activ *(Triamcinolon acetonid),* ca și esterul său pivalic: *Triamcinolon hexacetonid* folosiți în unguente ca antialergici cu aplicare locală.

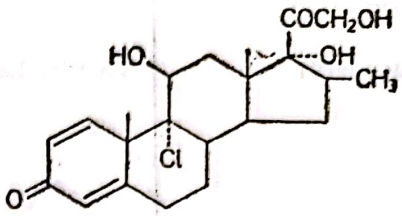
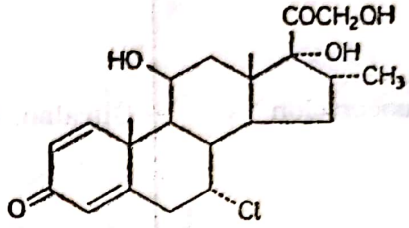
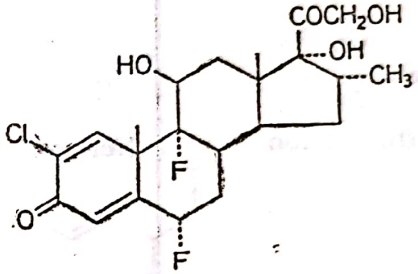
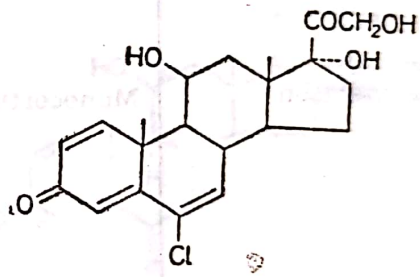
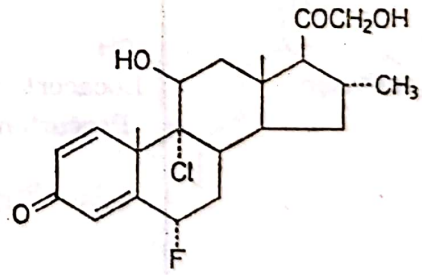
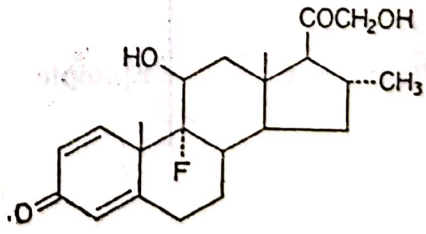


Hormoni glucocorticoizi

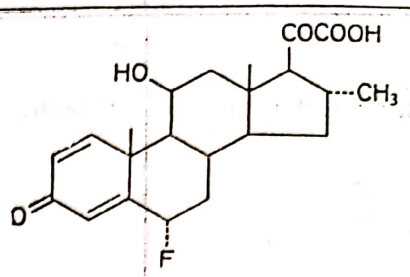
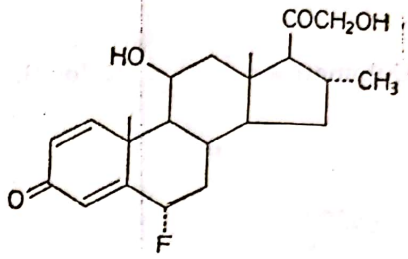
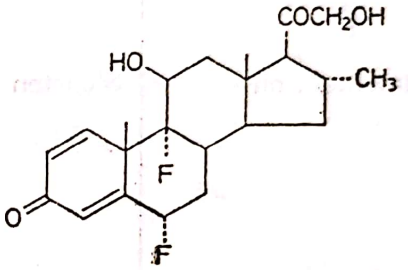
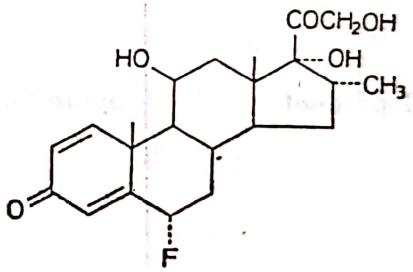
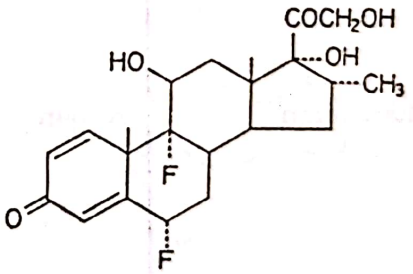
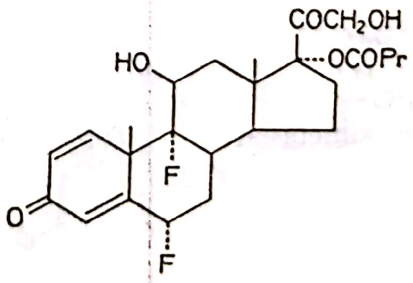
D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structură*
0	1	2
Fluorometolon	Flucon, Efflumidex	
Medrison	Ophtocortin	
Flumedroxon	Precyclan	
Dexametason	Superprednol*	
Betametason	Celestan, Betnesol	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8.2. (continuare)

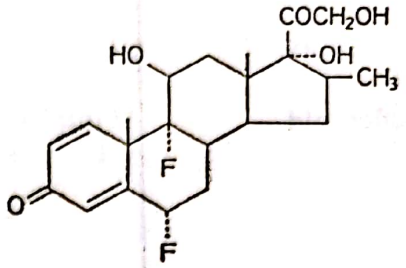
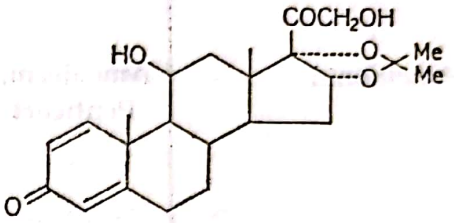
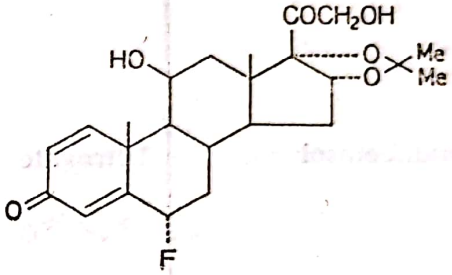
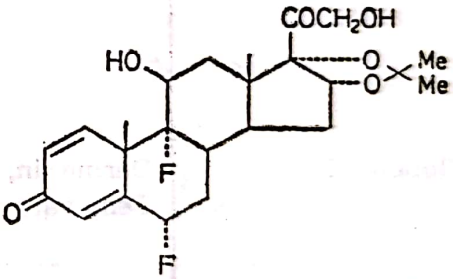
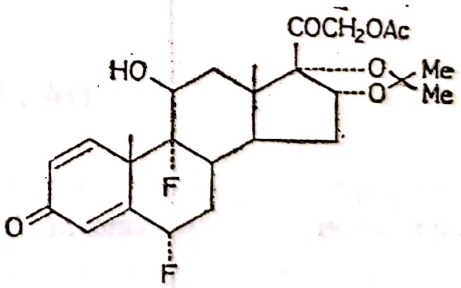
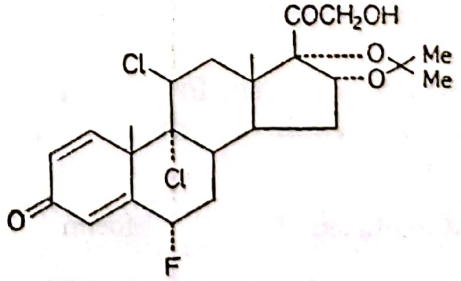
0	1	2
Beclomethason	Aldecin, Beconase	
Alclometason	Delonal, Acloson	
Halometason	Sicorten	
Cloprednol	Syntestan	
Clocortolon	Kaban	
Desoximetason	Topisolon, Topicort	

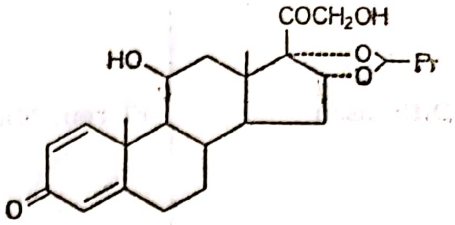
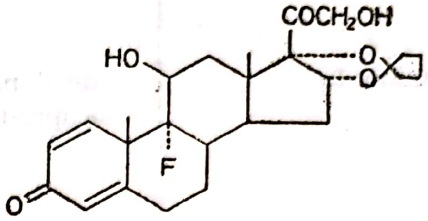
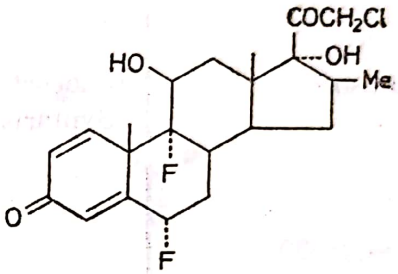
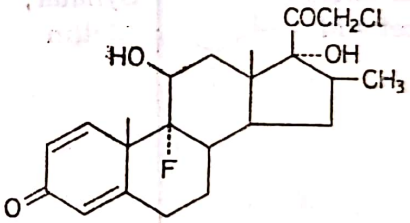
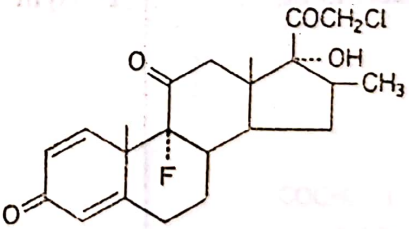
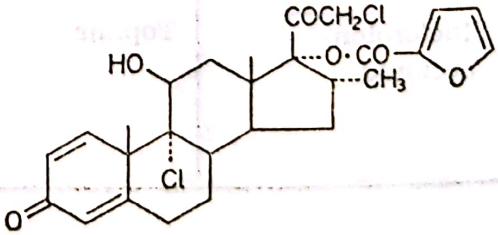
TABELUL 8.2. (continuare)

0	1	2
Fluocortin	Vaspit, Lenen	
Fluocortolon	Ultralan, Syracort	
Diflucortolon	Nerison	
Parametason	Monocortin, Dilar	
Flumetason	Locacorten, Psocorten	
Difluprednat	Epitopic	

Scanned with OKEN Scanner

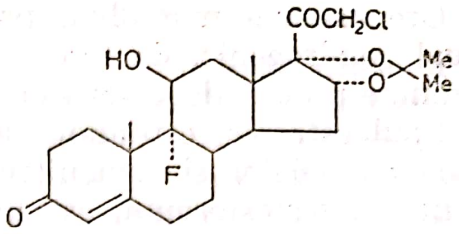
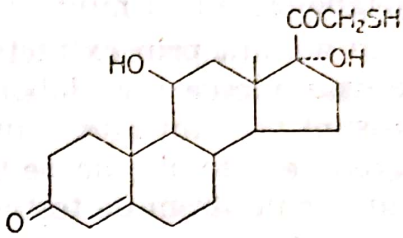
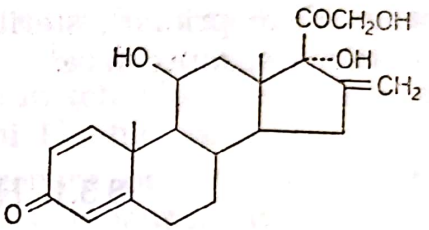
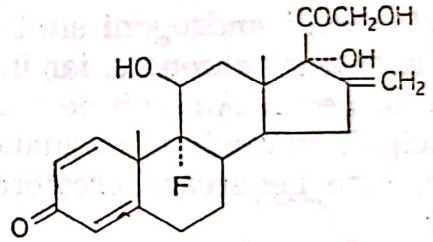
TABELUL 8.2. (continuare)

0	1	2
Diflorason	Floron, Maxiflor	
Desonid	Tridesilon, Locapred	
Flunisolid	Inhacort, Syntaris	
Fluocinolon-acetonid	Synalar, Jellin	
Fluocinonid	Topsym	
Fluclorolon-acetonid	Topilar	

0	1	2
Budesonid	Pulmicort, Topinasal	
Amcinonid	Amciderm, Penticort	
Halobetasol	Ultravate	
Clobetasol	Dermoxin, Temovate	
Clobetason	Emovat	
Mometason furoat	Elocon	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8.2. (continuare)

0	1	2
Halcinonid	Halog, Halcimat	
Tixocortol	Tiovalon, Rectovalon	
Predniliden	Decortilen	
Flupredniden	Decoderm, Vobaderm	

8.3. HORMONI SEXUALI

Gonadele (glandele sexuale) au o dublă funcție fiziologică. Ele produc o secreție externă de ovule și spermatozoizi și o secreție internă de hormoni sexuali. Producția de hormoni sexuali este coordonată de sistemul nervos central prin intermediul hormonilor gonadotropi hipofizari și hormon hipotalamic eliberator de gonadotropine.

Acești hormoni sexuali sunt responsabili de dezvoltarea caracterelor sexuale principale și secundare. Cele principale constau în dezvoltarea și funcționarea organelor de reproducere, iar cele secundare sunt pentru bărbați: umeri largi, bazin îngust, pilozitate, voce gravă, și pentru femei: umeri înguști, bazin larg, voce acută, glande mamare dezvoltate. Prin extirparea gonadelor la copii nu se dezvoltă caracterele principale sexuale, iar la adulții cu organele de reproducere dezvoltate sunt afectate mai ales caracterele secundare (eunuci, respectiv eunucoizi).

Scanned with OKEN Scanner

Producerea acestor hormoni nu este o caracteristică exclusivă a gonadelor masculine și feminine: unii androgeni sunt sintetizați de suprarenale și chiar de glandele sexuale feminine, iar estrogenii sunt prezenți în organismul masculin și în câteva plante.

Organismele masculine produc hormoni sexuali masculini denumiți uzual „androgeni", de tipul testosteronului și androsteronului. Gonadele feminine produc două serii de hormoni sexuali: „estrogeni" și „gestageni", de tipul estronei, estradiolului respectiv progesteronei. S-au separat din urina animalelor și oamenilor un număr mare de produse, dar probabil că numai testosteronul, estradiolul și progesterona sunt hormoni principali, celelalte produse cu structură și acțiune similară sunt doar produse de metabolizare mai mult sau mai puțin avansată.

S-au obținut prin extracție din urina animalelor, dar procesul de purificare este adesea prea laborios pentru a fi economic. Produsele utilizate actual sunt de semisinteză, mai ales că gonadele conțin prea puțin hormon (un gram estradiol pur se poate separa din ovarele a 20 milioane de scroafe, iar un gram de testosteron din testiculii a 15 000 tauri).

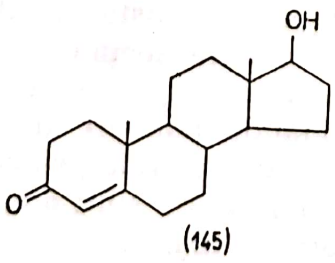
Domeniile mari de aplicare ale acestora sunt hipoactivitatea gonadică (hipogonadism primar), sterilitatea, afecțiunile aparatelor genitale și dezvoltarea masei musculare.

8.3.1. HORMONI ANDROGENI

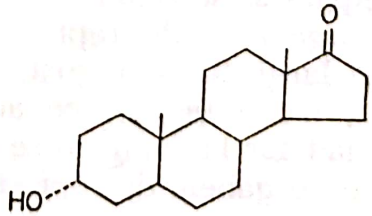
Hormonii androgeni sunt generați în organismul masculin de testicul și glandele suprarenale, iar în cel feminin de glandele suprarenale, de ovar și de placentă. Au acțiune androgenă (de dezvoltare a caracterelor sexuale principale masculine) și anabolizantă (de stimulare a metabolismului protidic, care generează creșterea în greutate și dezvoltarea masei musculare).

Din urina și testiculii de taur s-au separat în 1935 testosteronul (10 mg testosteron din 100 kg masă glandulară) și androsteronul, acesta din urmă având abia 10% din activitatea androgenă a testosteronului. Dezvoltarea ulterioară a acestei clase de produse s-a făcut în direcția obținerii unor produse de semisinteză cu proprietăți mai ales anabolice.

S-a putut dovedi că în organismul animal biosinteza acestor hormoni este în bună parte comună cu a altor hormoni steroizi. În testicul biosinteza pornește de la colesterol prin intermediul pregnenolonei, progesteronei și androstendionei, iar în suprarenale prin pregnenolonă, 17α-hidroxi-pregnenolonă, dehidroepiandrosteron, 11β-hidroxi-androstendionă, androsteron.



(145)

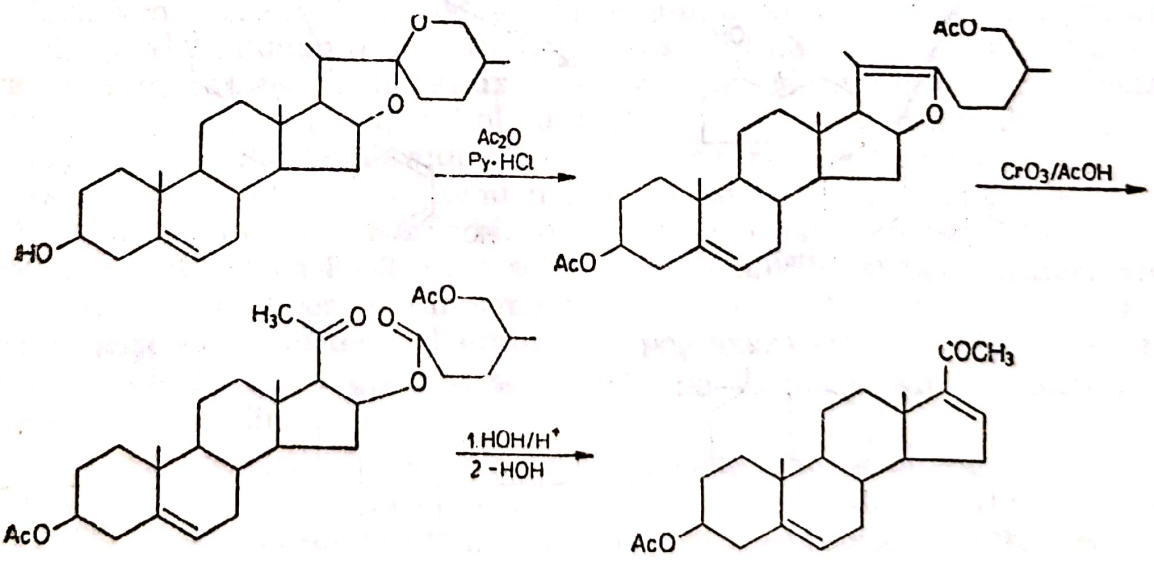


Scanned with OKEN Scanner

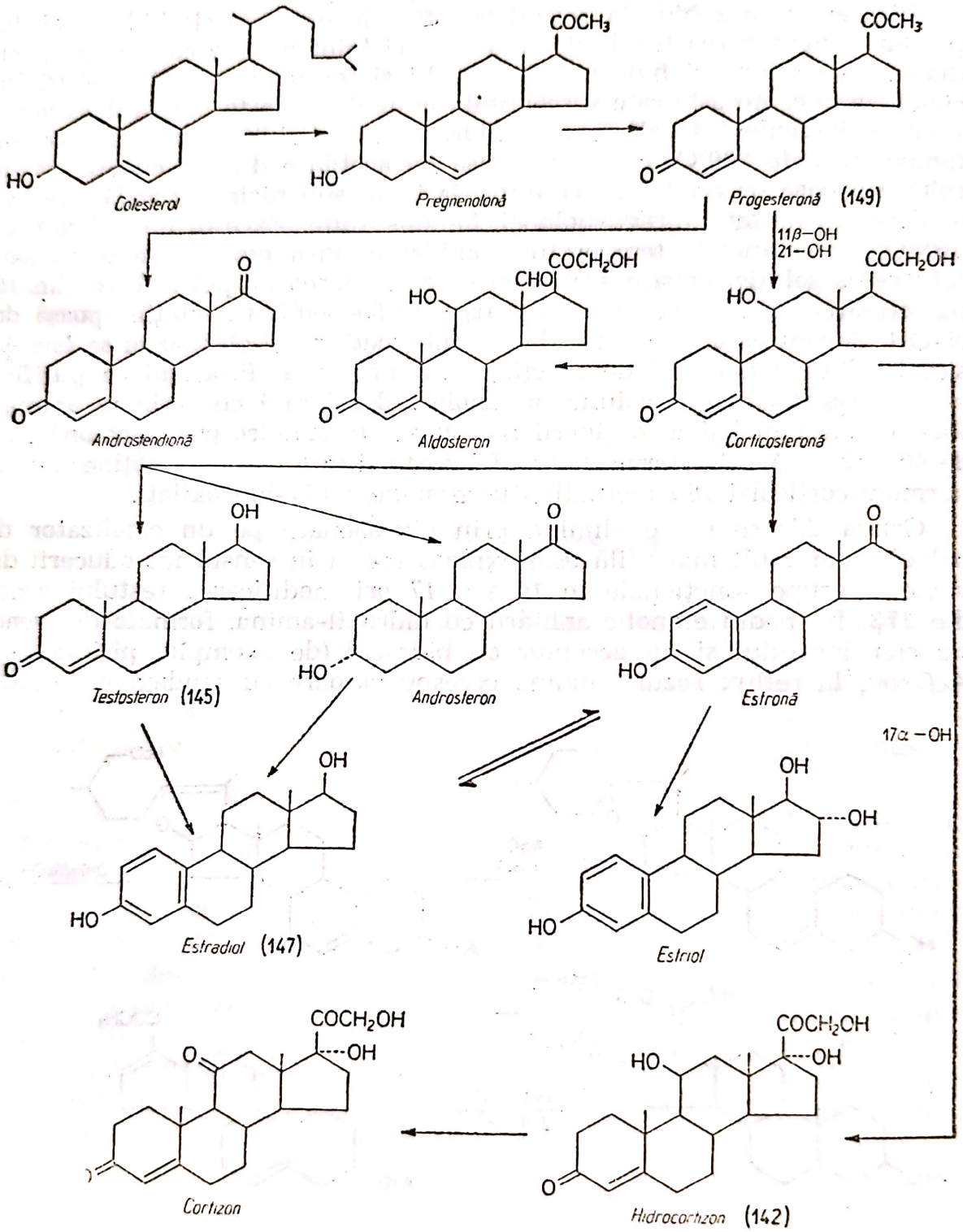
Obținerea testosteronului este relativ complicată și urmărește etapele procesului de biosinteză din organism. Intermediarii importanți sunt *16*-dehidropregnenolona, dehidroepiandrosteron și androstendiona. Sinteza este comună și pentru obținerea pregnenolonei, respectiv progesteronei și are ca materie primă diosgenina de origine vegetală.

Diosgenina în anhidridă acetică la reflux în prezența clorhidratului de piridină suferă o reacție de deschidere a ciclului piranic concomitent cu diacetilarea celor doi hidroxili disponibili și formarea dublei legături în ciclul furanic. Aceasta este susceptibilă la oxidare. Se formează diacetatul pseudo-diosgeninei. În absența clorhidratului de piridină procesul necesită temperaturi de 200°C. Direct în masa de acetilare diluată cu apă, cu o soluție apoasă de anhidridă cromică, la 25°C, sub răcire cu sodă, are loc oxidarea la acetatul pregnenolonei *16*-substituite. Excesul de oxidant se distruge cu etanol la temperatura ambiantă. Prin hidroliza alcalină sau refluxarea soluției apoase acetice are loc scindarea grupei acil-oxi din *16* cu formarea Δ^{16}. Procesul are loc ușor la 50—60°C în soluție apoasă de NaOH. Separarea *3*-acetatului de *5,16*-pregnadien-*3*β-ol-*20*-onei se face la simpla diluare a masei de reacție, când precipită. Produsul se purifică prin recristalizare din soluție metanolică decolorată cu cărbune animal. Randamentul global al obținerii acetatului de dehidro-pregnenolonă este de 40—50%. Acest intermediar se folosește și în tehnologia obținerii unor hormoni corticoizi *16*α-metilați și progestageni *17*α-hidroxilați.

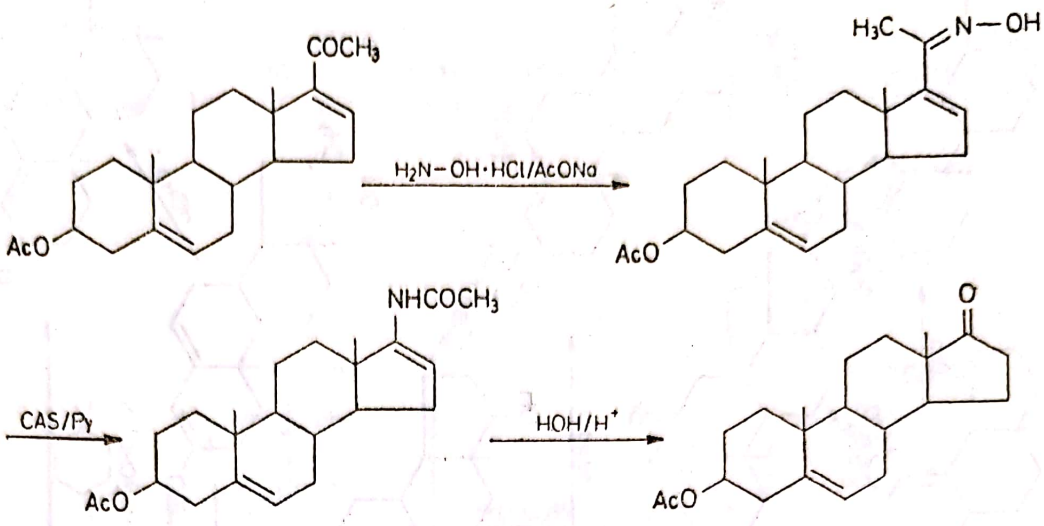
Grupa Δ^{16} se poate elimina prin hidrogenare pe un catalizator de paladiu, dar mult mai utilă este exploatarea ei în sensul introducerii diverselor grupe funcționale în *16* sau *17* ori modificarea restului acetil din *17*β. În mediu etanolic anhidru cu hidroxil-amina, formată din reacția clorhidratului și un acceptor de hidracid (de exemplu, piridina sau AcONa), la reflux rezultă oxima corespunzătoare cu randamente ce de-



pășesc 80%. Oxima suferă o transpoziție Beckmann cu $POCl_3$ și piridină în 4 ore la 2°C sau cu CAS și piridină în 2 ore la 10°C. Prin hidroliza acidă cu acid sulfuric diluat la 5°C sau HCl 15% la 20—25°C amida formată hidrolizează la amină și enol care suferă transpoziția la *17*-cetonă. Din faza apoasă se extrage acetatul dehidroepiandrosteronei


HO
Colesterol
COCH3
HO
Pregnenolonă
COCH3
O
Progesteronă (149)
11β–OH
21–OH
O
O
Androstendionă
COCH2OH
CHO
HO
O
Aldosteron
COCH2OH
HO
O
Corticosteronă
OH
O
Testosteron (145)
O
HO
Androsteron
O
HO
Estronă
17α–OH
OH
HO
Estradiol (147)
OH
OH
HO
Estriol
COCH2OH
OH
O
Cortizon
COCH2OH
OH
HO
O
Hidrocortizon (142)

(DHEA) cu un solvent nepolar. Rezultă cu randament de circa 70% față de dehidropregnenolon-acetat prin evaporarea solventului.

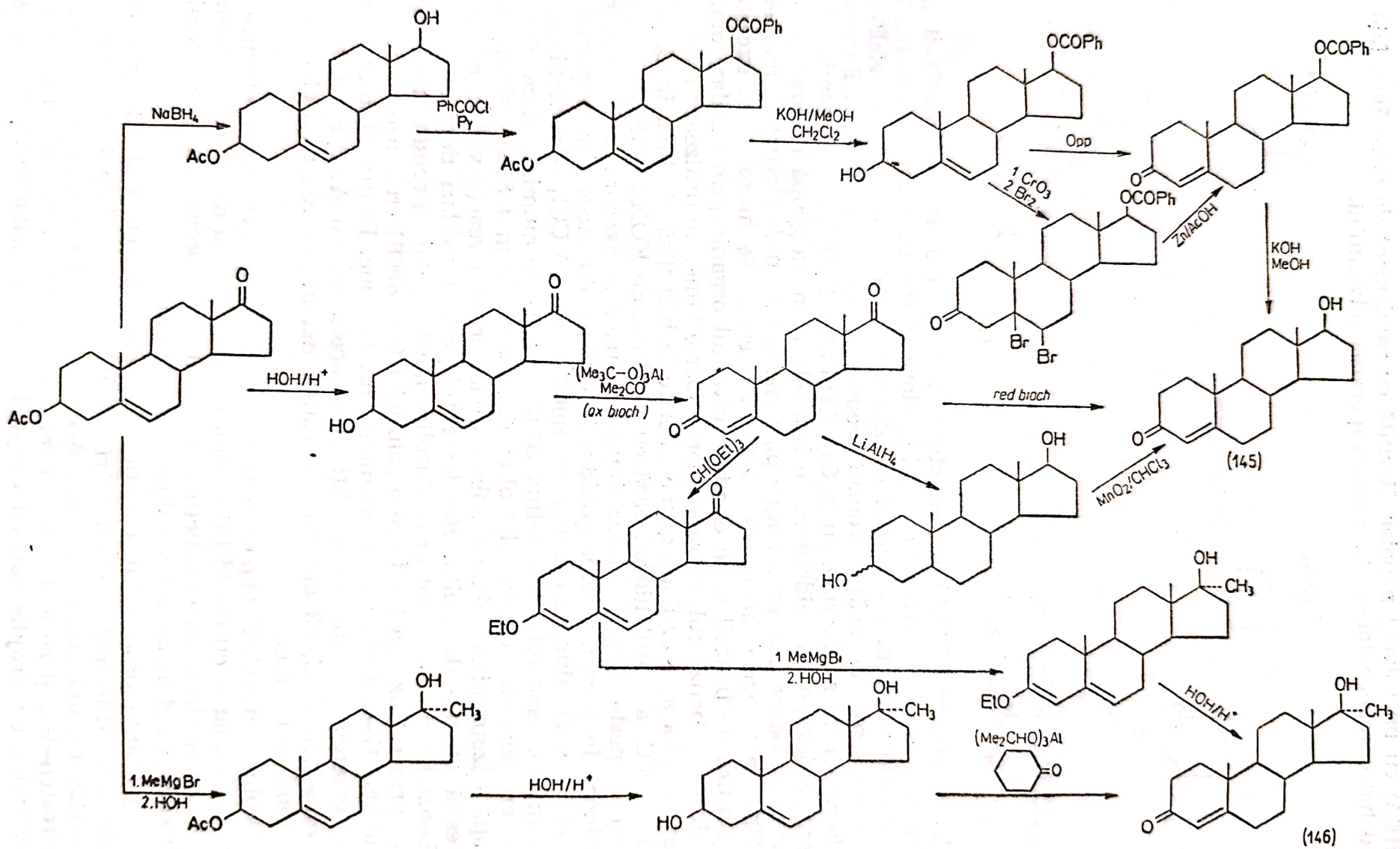


Transformarea DHEA în testosteron necesită oxidarea grupei 3β-ol și reducerea celei 17-carbonilice. Calea clasică este de reducere catalitică sau cu hidrură mixtă a grupei carbonilice. Dacă se lucrează cu $NaBH_4$ într-o suspensie de apă/izopropanol reducerea are loc cantitativ. Excesul de borohidrură se distruge cu AcOH. Contactul $NaBH_4$ cu apa conduce la energice degajări de hidrogen. Se benzoilează noua grupă hidroxilică cu clorură de benzoil, în prezență de piridină, în mediu de clorură de metilen la 20°C, sub răcire din cauza reacției exoterme. Se hidrolizează excesul de clorură de benzoil și se elimină solventul organic prin distilare obținându-se 17-benzoatul, cu randamente foarte bune. Se utilizează reactivitatea diferită a celor două grupe esterice la hidroliză alcalină. În CH_2Cl_2 la 10—15°C, acetatul hidrolizează cu o soluție de KOH/MeOH cu randamente de peste 90%. Oxidarea Oppenauer se execută uzual cu ciclohexanonă în prezența izopropoxidului de aluminiu. Acesta se prepară din alcool, șpan de aluminiu activat cu $HgCl_2$ și puțină CCl_4 în condiții anhidre. În xilen sau toluen la reflux cu izopropilat de aluminiu și ciclohexanonă are loc oxidarea grupei 3-ol cu deplasarea Δ^5 în 4. Și aici distrugerea cu apă a izopropilatului de aluminiu are loc printr-o reacție vehementă, care necesită atenție deosebită. Randamentul acestei oxidări depășește 80%. Debenzoilarea are loc tot prin hidroliză alcalină, dar în condiții mai energice: prin refluxarea 2—3 ore a soluției KOH/MeOH cu benzoil-derivatul se obține 17-olul liber cu randamente foarte bune. Pentru obținerea formei comerciale testosteronul obținut se acetilează cu Ac_2O/Py în soluție benzenică la 20°C, 48 ore sau se transformă în propionat cu clorură de propionil și piridină.

Ocolirea oxidării Oppenauer necesită câteva etape chimice și anume: oxidarea cu anhidridă cromică a hidroxilului din 3, adiția bromului la Δ^5 și eliminarea reductivă și prin dehidro-bromurare a halogenilor introduși, când apare o nouă dublă legătură în 4.

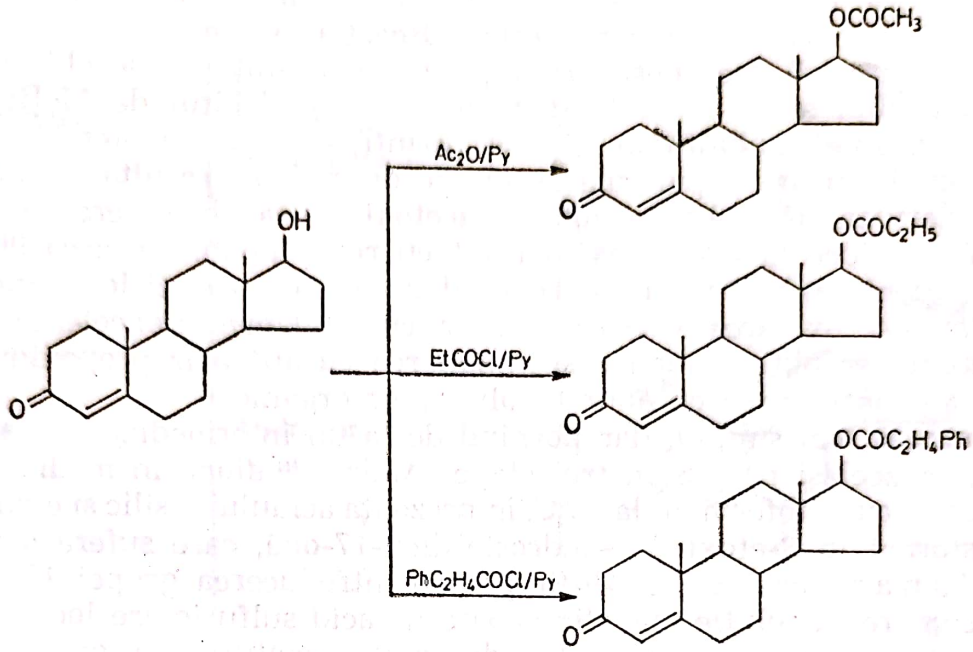
Importanța produsului a făcut să se pună la punct și alte procedee, toate apelând la reduceri și oxidări selective. Prin oxidare Oppenauer a DHEA rezultă androstendiona. Aceasta se reduce energic cu $LiAlH_4$ la androsten-diol și se acilează. Cel mai elegant se procedează la o oxidare biochimică cu drojdie sau cu Corynebacterium mediolanum aerob, apoi

Scanned with OKEN Scanner


NaBH4
AcO
OH
PhCOCl
Py
OCOPh
KOH/MeOH
CH2Cl2
HO
Opp
1 CrO3
2 Br2
Br
Br
Zn/AcOH
KOH
MeOH
HOH/H+
(Me3C–O)3Al
Me2CO
(ox bioch)
red bioch
CH(OEt)3
EtO
LiAlH4
MnO2/CHCl3
(145)
1. MeMgBr
2. HOH
CH3
(Me2CHO)3Al
(146)

reducere cu drojdie în condițiile unei fermentații anaerobe. Utilizând succesiv condițiile fermentației aerobe apoi anaerobe rezultă testosteron cu randamente de 81%.

Testesteron* este propionatul *17β*-hidroxi-antrost-*4*-en-*3*-onei. Se obține la tratarea testosteronului (146) cu clorură de propionil în mediu de benzen sau toluen anhidru în prezența piridinei la 5—7°C, filtrarea



clorhidratului de piridină și evaporarea solventului. Randamentele în produs recristalizat depășesc 90%.

Se utilizează ca hormon androgen în pubertate tardivă, frigiditate, gigantism, acromegalie, hiperfoliculemie, eczeme. În cure lungi are efecte secundare neplăcute: masculinizarea femeilor, oprirea creșterii copiilor prin osificarea cartilagiilor de creștere și inhibarea spermatogenezei la adulți.

*Testolent** este *17β*-fenil-propionil-oxi-androst-*4*-en-*3*-ona și se obține pe aceeași cale. Componenta de acilare rezultă prin reducerea catalitică în mediu metanolic a acidului cinamic și transformare cu $SOCl_2$ în clorură acidă. Are o difuzie mult mai lentă decât acetatul sau propionatul permițând administrarea i.m. la trei săptămâni. Are acțiune androgenă uniformă în acest interval de timp. Se folosește în insuficiență androgenă gravă (castrare), în hipogonadism primar. În doze mari are efecte secundare. Se constată că stimulează anabolismul.

După constatarea că hormonii androgeni stimulează metabolismul protidic, favorizează sinteza proteinelor proprii organismului, s-a studiat posibilitatea de exploatare a acestei activități anabolice. Se realizează o creștere în greutate și o dezvoltare a musculaturii, fenomene esențiale la copiii subdezvoltați și la unii sportivi de performanță. Utilizarea acestor hormoni ca anabolici este împiedicată de apariția efectelor androgene, neplăcute mai ales la copii și femei. S-au căutat atunci derivați de semisinteză, cu structură modificată față de cei naturali, care să posede o activitate androgenă scăzută, dar o activitate anabolică sporită.

Introducerea grupelor metil a fost prima din aceste modificări. **Metiltestosteron*** (146) este *17α*-metil-*17β*-hidroxiandrost-*4*-en-*3*-onă și are

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ aceleași proprietăți androgene și anabolice ca și testosteronul, dar este activ și la administrare orală.

Obținerea *17*α-metil-testosteronului are ca punct de plecare DHEA sau androstendiona. Introducerea grupei metilice se face prin adiția unui compus organomagnezian la carbonilul din *17*. Bromura de metil-magneziu se prepară în solvent aprotic anhidru (eter, dioxan, acetali) prin barbotarea MeBr într-o masă de reacție formată din șpan de magneziu și solvent până la consumarea metalului. Reacția este exotermă, se ambalează ușor, are loc doar peste o temperatură de inițiere, de obicei la refluxul eterului, și se controlează prin răcire și debitul de MeBr. Cu o soluție benzenică anhidră de DHEA, printr-o reacție exotermă are loc adiția, iar la turnarea în apă a masei de reacție rezultă acetatul de α-metil-derivat. Hidroliza grupei *3*-acetoxi cu acid mineral 10—12% la 100°C conduce la 3β-hidroxi-derivat cu randamente de circa 90%. În mediu toluenic anhidru, cu izopropoxid de aluminiu și ciclohexanonă, la reflux, are loc oxidarea Oppenauer cu randamente excelente. Metil-testosteronul se obține după descompunerea cu apă a izopropoxidului de aluminiu și antrenarea cu abur a solvenților organici.

Un proces mai simplu, dar pornind de la un intermediar mai avansat conduce la același produs în trei etape. Androstendiona în mediu benzenic anhidru cu ortoformiat, la 80°C, în prezența acidului tosilic și etanolului, se transformă în *3*-etoxi-$\Delta^{3,5}$-androsta-dien-*17*-onă, care suferă o reacție de Grignard-are cu CH_3MgBr pentru introducerea grupei *17*α-metil. Prin refluxare în soluție etanolic-apoasă de acid sulfuric are loc hidroliza eterului cu deplasarea sistemului de duble legături (tautomerie ceto-enolică) și formarea metil-testosteronului cu randament global de 50—60%. Cele două procedee sunt comparabile economic, folosirea unuia sau altuia depinzând de disponibilitatea intermediarilor, iar aceasta de sortimentul de produse aflat în fabricație la un moment dat.

Metiltestosteron* are o mai clar exprimată acțiune anabolică și produce o mobilizare a lipidelor din depozit și o activare a metabolismului protidic. Raportul activității miotrofic/androgen (activitate de dezvoltare a țesuturilor/activate sexuală) este același ca și la testosteron 1/1. S-a sintetizat multe produse cu structură diversă și s-au selectat cele cu activitate sporită anabolică. Modificările structurale sunt: introducerea în 4 a grupelor metil, clor, hidroxi, în *2* a grupei oximetilen și a dublei legături, în *11*β a hidroxilului, în *9*α a fluorului, în 7α și *16*α a metilului etc. În tabelul 8.3. se dau cele mai importante produse ale terapiei actuale cu activitate miotrofică semnificativă.

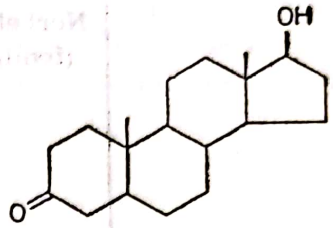
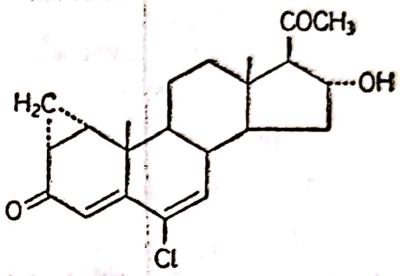
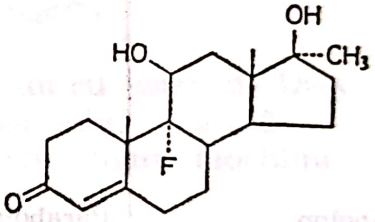
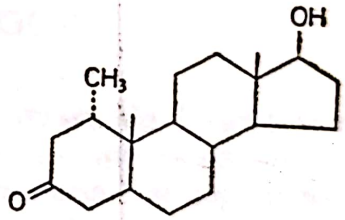
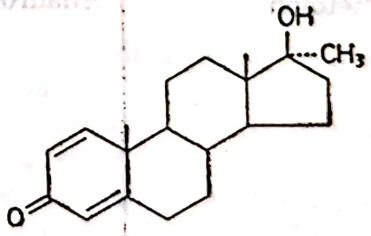
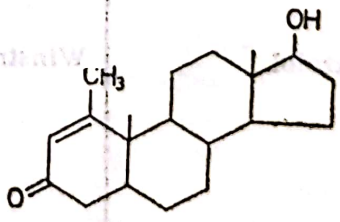
Adesea proprietățile se modifică funcție de componenta de acilare a hidroxilului din*17*β. Durata de acțiune și prin aceasta timpul între două administrări succesive depinde esențial de gruparea acil din *17*. S-a ajuns la anabolici, care se administrează o dată la 3 săptămâni. De exemplu, esterificarea Norbetalon-ului cu acid fenil-propionic, benzoic și decanoic mărește eficacitatea de la 100% la 200%, respectiv 300%, permițând administrarea la 1, 2 și respectiv 3 săptămâni a aceleiași doze.

Introducerea de substituenți în poziția *4* se face printr-o reacție de epoxidare. Prin introducerea perhidrolului și a unei soluții de NaOH 10% într-o soluție metanolică de testosteron *17*-acilat la temperatura de 0°C are loc formarea unui derivat epoxidat (amestec de α și β epoxid) suficient de stabil pentru a se putea extrage cu clorură de metilen la 20°C și separa prin evaporarea solventului la 50°C. Tratarea epoxidului la 20°C

Scanned with OKEN Scanner

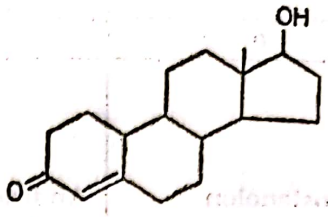
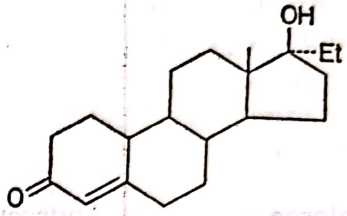
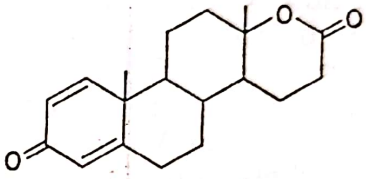
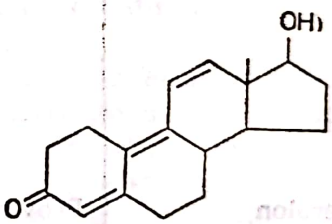
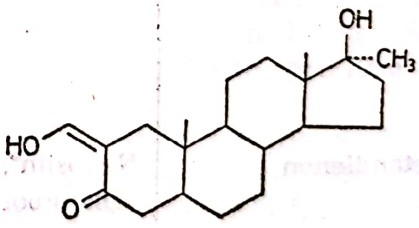
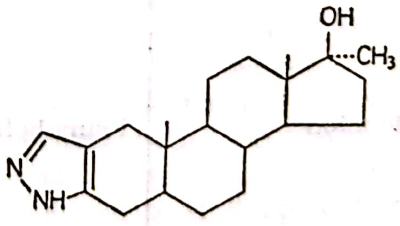
TABELUL 8.3.

Hormoni anabolizanți

D.C.I.	*Denumire comercială*	*Structura*
0	1	2
Androstanolon	Andractim, Ophtovitol	
Cyproteron	Androcur, Diane	
Fluoximesteron	Halotestin	
Mesterolon	Proviron	
Metandienon	Naposim*, Dianabol	
Metenolon	Primobolan	

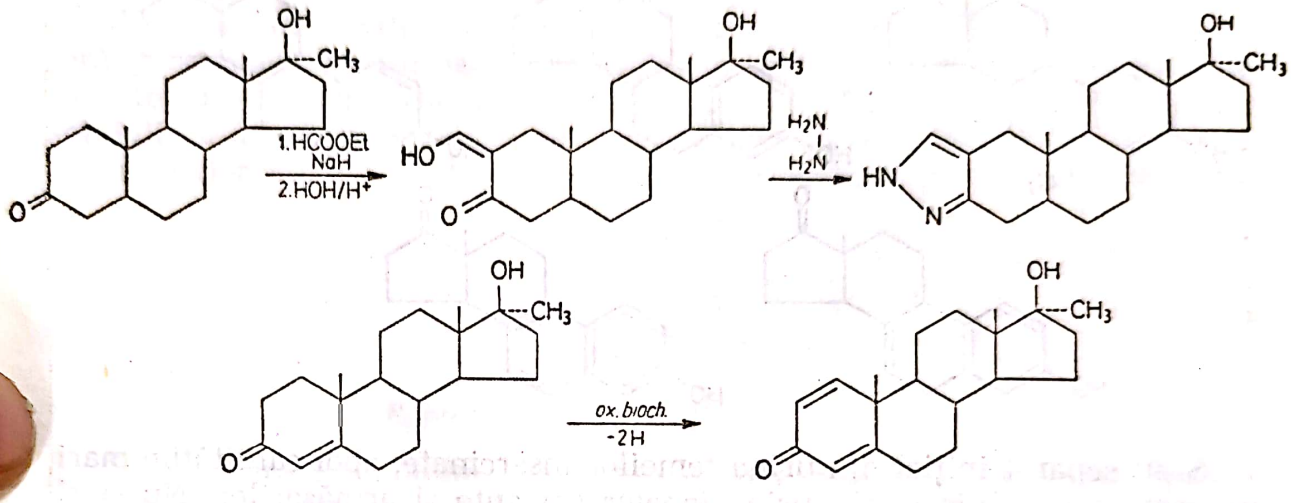
Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8.3. (continuare)

0	1	2
Nandrolon	Decanofort*, (decanoat) Norbetalon (fenilpropionat)	
Noretandrolon	Nilevar	
Testolacton	Fludestrin	
Trenbolon	Parabolan	
Oximetolon	Anadrol	
Stanazolol	Winstrol	

în soluție apoasă-acetonică cu HCl conduce la clorhidrină, care se deshidratează în mediu toluenic, la reflux, în prezența acidului *p*-toluensulfonic și AcOH, până nu mai separă apă. Se separă prin evaporare la sec în vid. Randamentul global este de 65—70%.

Grupa 2-oxi-metilen se introduce cu ajutorul formiatului de etil. La încălzirea *17*α-metil-*17*β-hidroxi-androstan-*3*-onei cu ester formic și hidrură de sodiu în benzen anhidru, apoi trecerea în mediu apos acid pentru distrugerea hidrurii și hidroliză va da derivatul 2-oxi-metilenic. Tratarea acestuia în fază apoasă cu hidrat de hidrazină va închide ciclul pirazolic al Stanazololului:



Prin fermentație aerobă a Metiltestosteronului cu specii de Didymella, sub barbotare de aer se obțin produse cu o nouă dublă legătură. Astfel, se introduce Δ^1 din Metandrostenolon prin dehidrogenare biochimică.

8.3.2. HORMONI ESTROGENI

Hormonii sexuali feminini sunt produși în ovare de folicul și corpul galben (corpus lutteum) în condiții variabile de la o specie animală la alta și de la perioadă la perioadă. Au structură și acțiune fiziologică net diferențiată. Hormonii produși de folicul se numesc estrogeni, iar cei produși de corpul galben progestageni.

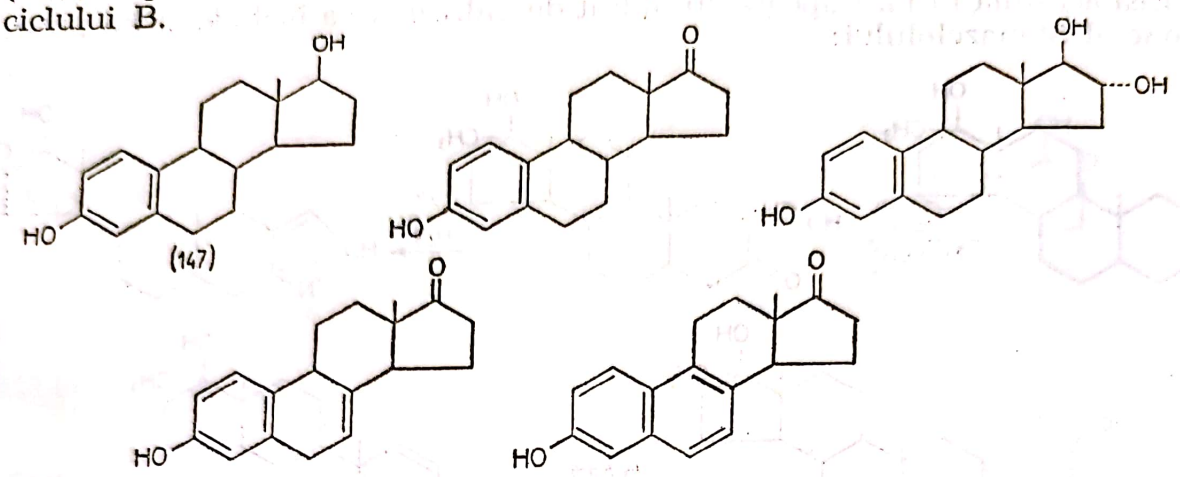
Încă de la naștere în ovare se găsesc câteva sute de mii de ovule nedezvoltate, dintre care abia 400—450 ajung la maturitate și sunt capabile să îndeplinească funcția de reproducere. Ovulul se dezvoltă în interiorul unei formații de celule speciale ale ovarului numită folicul. Această formație se dezvoltă și la maturitate expulzează ovulul matur cu transformarea într-o altă formație celulară specifică — corpul galben —. Și corpul galben se dezvoltă până la maturitate după care degenerează.

Hormonii estrogeni pregătesc organismul pentru reproducere și producția lor atinge un maxim în perioada de ovulație. În aceeași perioadă și endoteliul uterin atinge grosimile cele mai mari. Dacă ovulul fecundat nu se nidează în peretele uterului această mucoasă degenerează concomitent cu corpul galben. Hormonii progestageni produși de acesta joacă un rol esențial în desfășurarea normală a sarcinii. Dacă implantarea ovulului fecundat nu are loc, o dată cu degenerarea corpului galben se degradează

Scanned with OKEN Scanner

și endoteliul uterin, pentru ca final să fie eliminat în scopul reluării ciclului fiziologic. Estrogenii sunt caracteristici perioadei dinaintea ovulației, cei progestageni perioadei ce urmează ovulația, dar tot timpul în organism există ambele categorii.

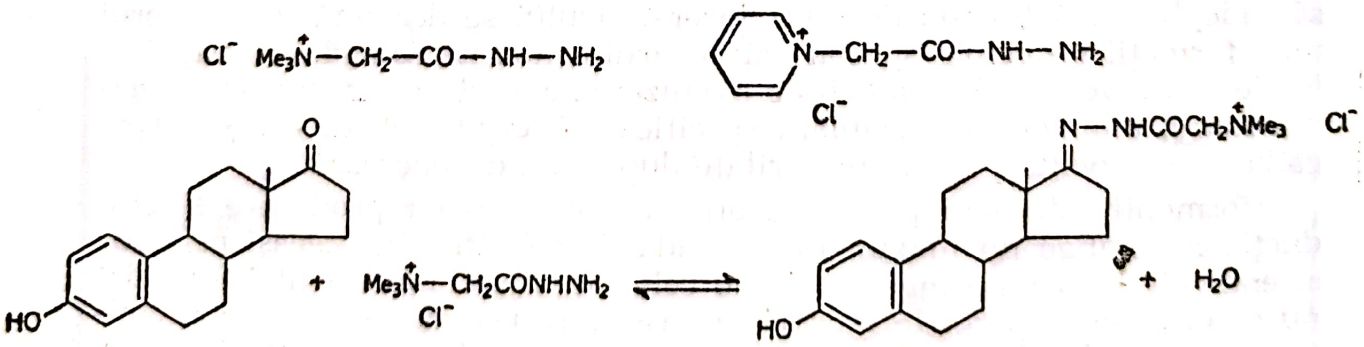
Estradiolul (147), **Estrona** și Estriolul sunt hormonii estrogeni umani, caracterizați de aromatizarea ciclului A steroid. La cabaline (sursă de hormoni estrogeni naturali) apar și Equilina și Equilenina, mai puțin active (66% respectiv 5% din activitatea estronei), cu Δ^7, respectiv aromatizarea ciclului B.



S-au separat inițial din urina femeilor însărcinate, apoi cantitățile mari necesare s-au obținut din urina iepelor gestante și armăsarilor. Nu sunt specifici ca producție doar gonadelor feminine: cantități mari se găsesc în urina armăsarilor, un oarecare conținut de estrogeni există și în cea a taurilor, se mai găsesc în semințele unui palmier și în florile de salcie.

Hormonii estrogeni naturali apar în organism printr-o biosinteză ce are ca intermediari progesterona, testosteronul și estrona, ceea ce explică prezența acestora în urina masculilor. Caracteristica structurală comună, aromatizarea ciclului A, implică absența C^{19}. Cel mai important estrogen este Estradiolul, un rol important jucându-l și Estrona.

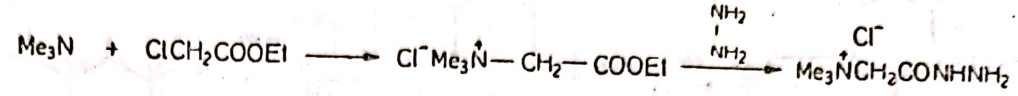
Primele preparate farmaceutice erau obținute prin extracție din urina iepelor gestante și armăsarilor și se cunoștea sub denumirea de „folicu-lină". Conținea estronă, equilină și equilenină. Și astăzi se mai folosește pentru estronă denumirea de foliculină. Pentru extracție se apelează la reactivul G i r a r d - S ă n d u l e s c u sau alții similari, care permit trecerea cetonelor în faza apoasă:



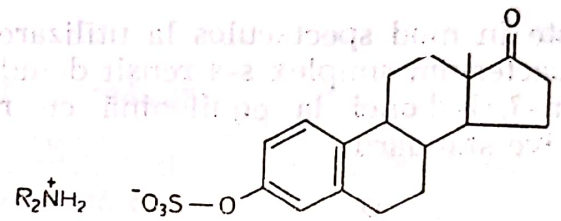
Tratarea unui concentrat natural cu o soluție apoasă de reactiv G i r a r d - S ă n d u l e s c u, extracția restului de compuși organici cu un solvent or-

ganic nemiscibil cu apa, apoi hidroliza acidă la cald a fazei apoase concentrate dau un amestec de produse cu structură de *17*-onă în care predomină estrona.

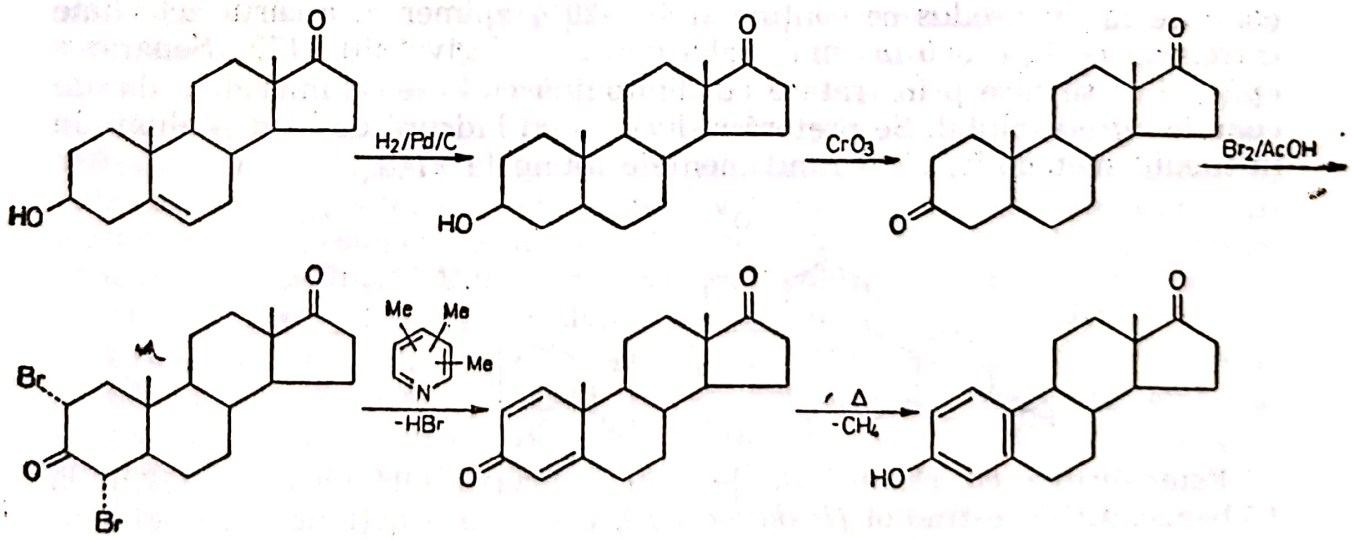
Reactivul necesar, clorura de trimetilamino-aceto-hidrazidă se obține din hidrat de hidrazină în mediu alcoolic la cald:



Prin extracție rezultă un amestec de 40—60% estronă, 3—5% estradiol, 15—30% equilină, 10—20% dihidroequilină și restul equilenină și dihidroequilenină. Este foarte ușor tolerat de organism, drept care se preferă produselor de sinteză și semisinteză. Nu dă reacții adverse pentru că este exact complexul de estrogeni naturali *(Estrogen*, Presomen).* Se solubilizează prin esterificare în 3 și transformare în săruri de sodiu sau ale aminelor alifatice puternic bazice, de exemplu, piperazina *(Premarin).*

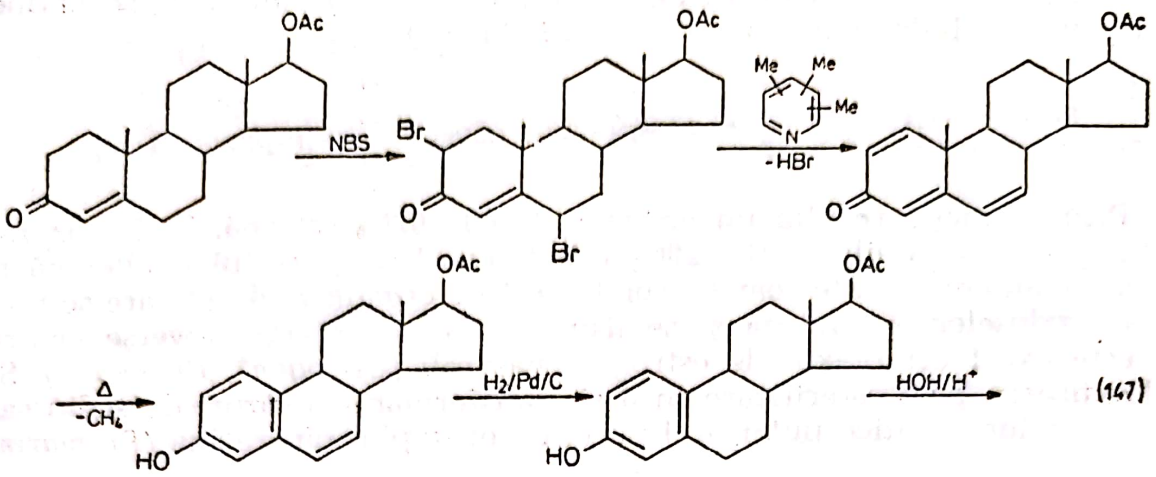


Semisinteza hormonilor estrogeni naturali pune problema aromatizării ciclului A. Încălzirea la 300—600°C, în ulei mineral, tetralină ori dihidrofenantren a unui produs $\Delta^{1,4}$-2-onic conduce la structura fenolică așteptată cu eliminarea metilului din *10*. Cele mai bune randamente nu depășesc 60%. Pentru sinteza Estronei, de exemplu, se elimină reductiv Δ^5 a dehidroepiandrosteronului prin hidrogenare catalitică, se oxidează cu anhidridă cromică și se introduc două duble legături prin bromurare cu brom lichid în acid acetic și dehidrobromurare cu colidină a 2α, 4α-dibromandrostan-*3,17*-dionei. Prin piroliză în ulei mineral la 530°C cu un randament de 15—20% rezultă Estrona *(Synergon, Ogen)*:



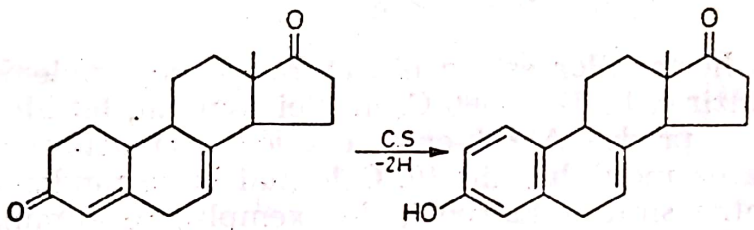
Puțin modificată, această metodă servește și obținerii industriale a Estradiolului. Acetatul de testosteron se bromurează homolitic cu N-bromsuccinimidă și după dehidrobromurare cu colidină se aromatizează ciclul A

la 600°C, în ulei mineral, cu degajarea metanului, și randament de circa 40%. Prin reducere catalitică a Δ^5 rezultă acetat de estradiol care se hidrolizează ușor în mediu acid:

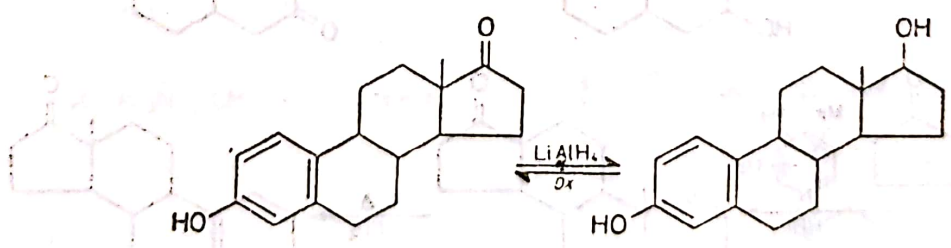


(147)

Aromatizarea reușește în mod spectaculos la utilizarea unei metode biochimice. Cu Corynebacterium simplex s-a reușit dehidrogenarea *10*-demetil-androstan-*4,7*-dien-*3,17*-dionei la equilenină cu randament de 60% în condiții fermentative standard:



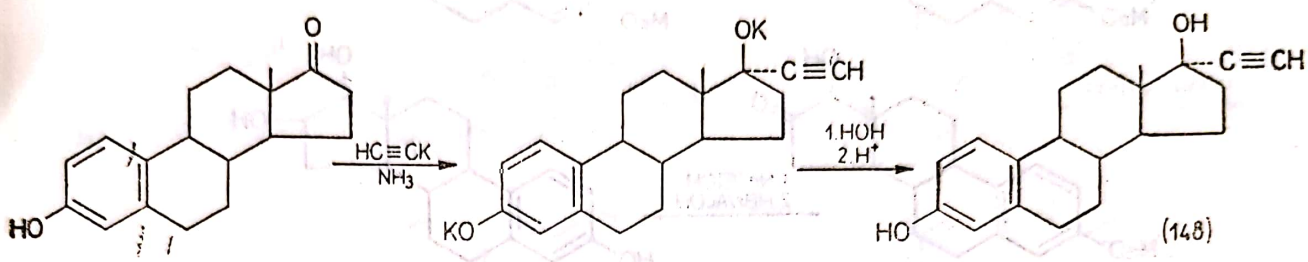
Estradiolul* *3,17*β-dihidroxi-estra-*1,3,5(10)-triena* (dihidro-estrona, dihidro-foliculina), este de câteva ori mai activ decât estrona și se folosește în agenezie și insuficiență ovariană estrogenă. Se obține și din estronă prin reducere stereospecifică cu Na/EtOH, $LiAlH_4$ sau fermentativ cu drojdie. Hidrogenarea catalitică cu H_2/Ni în fază apoasă slab alcalină conduce la un produs ce conține și 10—20% epimer α, a cărui activitate estrogenă este de 300 ori mai slabă decât a derivatului *17*β. Separarea epimerilor se face prin tratare cu digitonină cu care epimerul α dă un complex greu solubil. Se preferă reducerea cu hidrură de litiu și aluminiu în mediu metanolic, când randamentele ajung la 97%.



Esterificarea cu clorură de benzoil a grupei OH alcoolice (*17*β) dă *17*-benzoatul de estradiol *(Progynon B)*, care are o acțiune prelungită în comparație cu estradiolul. Esterificarea cu acid undecilic la ambii hidroxili dă *Estrolent** cu acțiune mult mai îndelungată și util în tratarea sindromului de castrare, pubertății întârziate și amenoreii hipohormonale. Se mai folosesc pentru esterificare acidul polifosforic *(Polyestradiol fosfat, Estra-*

durin), hexahidro-benzoic, propanoic, valerianic *(Progynon),* ciclopentil-propanoic etc. în scopul reglării duratei și intensității de acțiune.

Activitatea Estradiolului crește de 5—20 de ori la *17*-etinilare și gruparea etinil intră selectiv în *17α*, urmând ca hidroxilul să ocupe poziția β. Cu acetilură de potasiu în mediu aprotic (eter, amoniac, toluen) estrona reacționează la maximum 20°C cu formarea *17α*-etinil-estradiolului cu randamente de 80—90%. Tehnologia clasică folosește amoniacul lichid drept solvent și amidura de potasiu drept generator de acetilură. La barbotarea acetilenei anhidre în soluție KNH_2/NH_3 rezultă sarea de potasiu a estradiolului. Prin evaporarea amoniacului și tratarea reziduului cu apă, apoi cu soluție acidă rezultă precipitatul de **Etinilestradiol*** (148):



(148)

Evitarea amidurii și manipulării amoniacului lichid, care prezintă unele inconveniente legate de o aparatură mai pretențioasă și protecție a muncii, se poate face utilizând un alcoxid drept generator de acetilură. În toluen anhidru în prezență de izopropoxid de potasiu (format într-o etapă premergătoare în același reactor din *i*-PrOH și KOH prin distilarea azeotropică a apei) prin barbotare de acetilenă uscată și picurarea unei soluții eterice sau dioxanice de estronă rezultă o suspensie de săruri de potasiu. Trecerea în fază apoasă-acidă sub agitare a acestei suspensii, extragere cu eter și evaporare la sec dă etinilestradiol cu randament peste 90%.

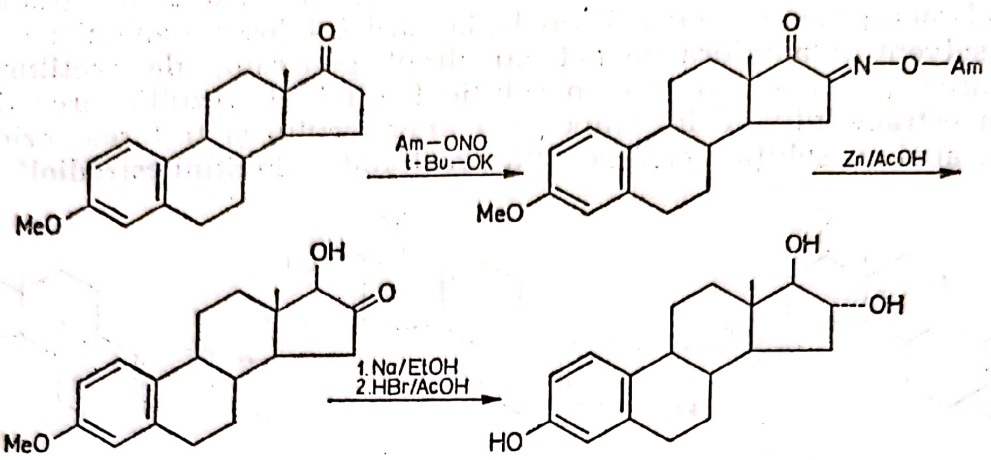
Etinilestradiolul* se poate administra subcutanat când are aceeași eficacitate ca și Estradiolul sau, mult mai avantajos, oral, când are o eficiență de 10—13 ori mai mare ca acesta. Se resoarbe lent din tubul digestiv și rămâne activ și la administrarea orală. În doze mici stimulează activitatea gonadotropică a hipofizei anterioare, în doze mari o inhibă. Este un antagonist androgen. Se prescrie în hipofoliculemie, dereglări de ciclu, iminență de avort sau naștere prematură ori în suprimarea lactației. Deși mai bine tolerat decât alți estrogeni în doze mari sau cure lungi dă greață, vome, diaree și cefalee. În combinație cu Metiltestosteron* *(Estrotest*)* se aplică în terapia androgenă și estrogenă sinergică, suprimă activitatea hipofizară gonadotropă prin mecanism feed-back și se aplică în frigiditate, tulburări de climacteriu, melancolie involuțională, anghină pectorală. În asociație cu progestagenii sintetici Linestrenol și Desogestrel dă anticoncepționale (*Yermonil* și *Marvelon*). Se mai folosesc ^{3}OH eterii metilic (**Mestranol,** *Gestamestrol*) și ciclopropilic (**Quinestrol,** *Estrovis*).

Estriolul *(Oestriol, Ovestin)* este *3,16α-17β*-trihidroxi-*1,3,5 (10)*-estratrienă și are aceleași indicații ca și Estradiolul*. Dezvoltă epiteliul vaginal în leziunile ulcerative sau tulburările de climacteriu. Se obține din estronă. Introducerea grupei hidroxilice din 16α se face prin izonitrozare cu azotit de amil în prezența t-butoxidului de potasiu în mediu alcoolic anhidru. Prin reducerea cu zinc și acid acetic a grupei *17*-carbonilice, apoi cu sodiu și alcool a celei nitrozo rezultă Estriolul. Pentru evitarea reacțiilor secundare generate de aciditatea și reactivitatea hidroxilului fenolic se lucrează cu eterul metilic al estronei, iar final prin hidro-

Scanned with OKEN Scanner

liză energică la cald cu HBr/AcOH se elimină grupa protectoare. Randamentul global este 25%. În terapie se folosește și derivatul nehidrolizat (**Epimestrol,** *Stimovul*).

La administrare parenterală estriolul este de 25 ori mai slab decât estradiolul. Dacă s-a întrebuințat în terapie a fost pentru că la adminis-

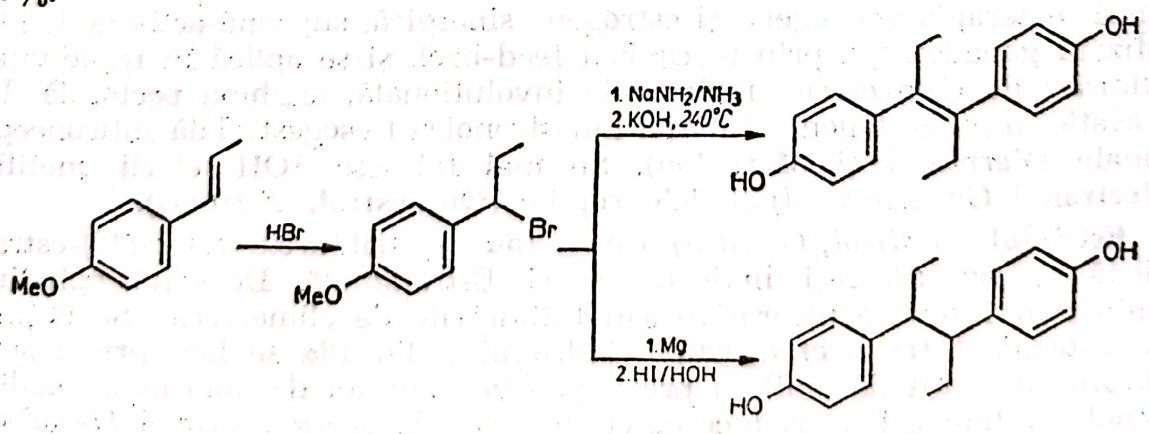


trare orală (comodă) este mai activ decât estrona și estradiolul. Inițial s-au pus la punct și alte metode de obținere, astăzi însă, din cauza utilizării masive de etinil-estradiol, se fabrică foarte puțin.

S-au descoperit compuși sintetici de structură mult mai simplă și acțiune estrogenă mai intensă decât a hormonilor naturali. Aceștia sunt Stilbestrol și Hexestrol, derivați *p*-hidroxilați ai stilbenului și difeniletanului.

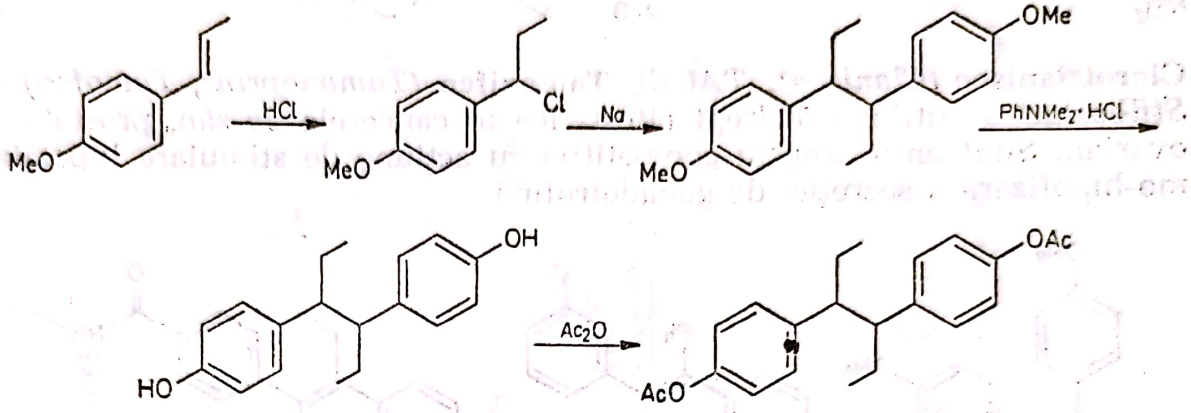
Se obțin din anetol. Tratarea acestuia cu HBr dă halogeno-derivatul comun ambelor sinteze. Acesta cu amidură în amoniac lichid suferă reacția de condensare cu formarea unui izomer cu structură nedeterminată (η=34—40%), care în etilen-glicol în prezență de KOH la 224°C scindează grupele eterice și izomerizează la **Stilbestrol** cu randament de 55%.

Tratarea halogeno-derivatului cu Na, Mg sau MeMgBr în eter/toluen cu mici cantități de $CoCl_2$ în condițiile reacției Fittig-Würtz, apoi demetilarea hidrolitică a grupelor eterice cu HBr sau HI ori KOH la temperatura de 250°C în solvent organic dă **Hexestrol** cu randamente de 87%.



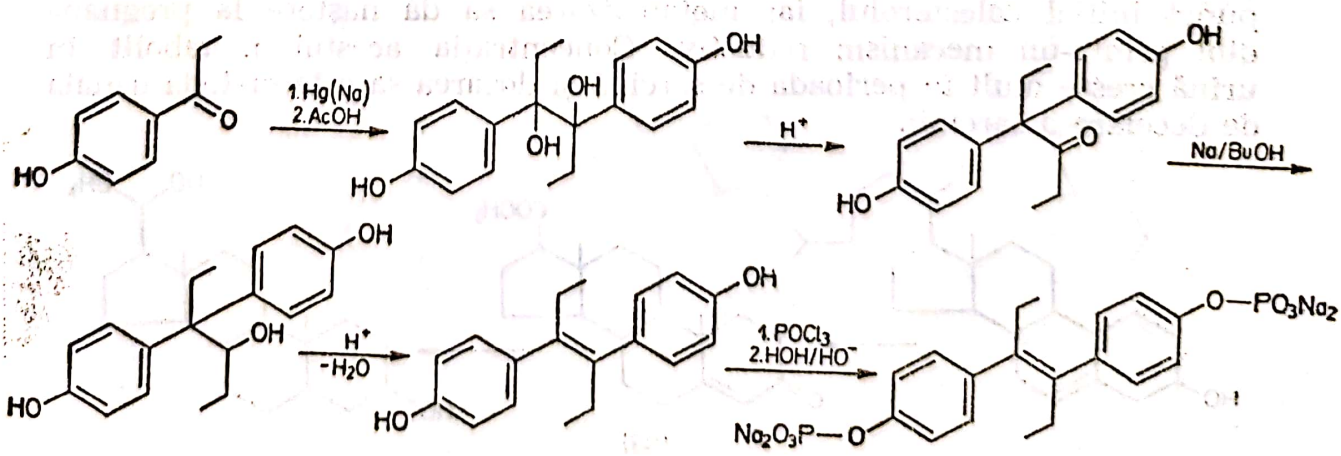
Procedeele au suferit importante ameliorări. S-au căutat posibilități de evitare a HBr și HI, materii prime deficitare pe plan mondial. Tratarea anetolului în solvenți aprotici (benzină de extracție, eter) anhidri la

—20°C cu HCl gazos uscat până nu se mai evidențiază compuși nesaturați în masa de reacție conduce la clorderivatul corespunzător. Cu sodiu pulverizat (obținut prin turnarea în ulei rece a unei emulsii de sodiu topit în ulei de parafină) în eter la reflux 20—24 ore, distrugerea sodiului în exces cu alcool și evaporarea solventului se obține dimetilhexestrol. Scindarea grupelor eterice în topitură cu clorhidrat de anilină la reflux și acetilarea în anhidridă acetică la reflux conduc la diacetatul de Hexestrol *(Sintofolin*)* cu un randament global destul de mic, dar condiții tehnice și economice avantajoase. Împreună cu colagenul și respectiv sulfatiazolul și acidul lactic intră în compoziția preparatelor *Colahex** și *Ovestrol**.

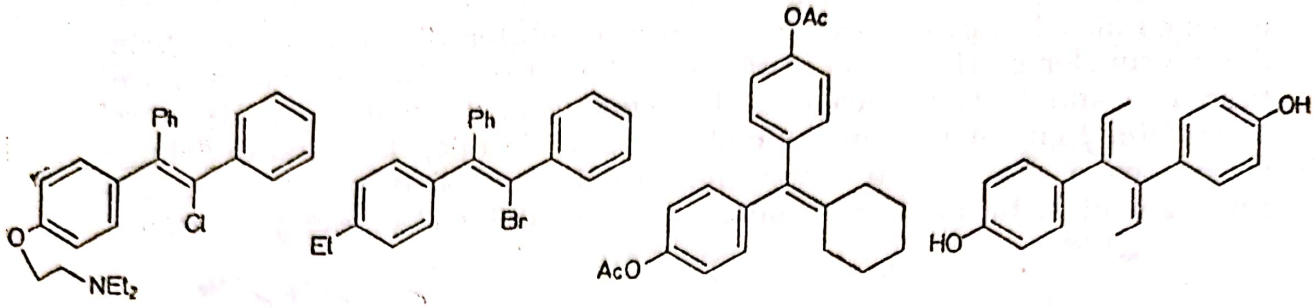


Pentru Stilbestrol se preferă o metodă ce folosește *p*-hidroxi-propiofenona rezultată alături de izomerul *orto* la propionilarea fenolului, care altfel nu și-ar găsi debușeu. Cu amalgam de aluminiu sau sodiu în soluție apoasă de NaOH la 20°C, apoi 60°C, separarea mercurului și precipitare în mediu acid rezultă un hexan-diol cu randament de 90%. În mediu $AcOH/Ac_2O$ în prezență de acid mineral puternic (H_2SO_4) are loc transpoziția pinacolică. Diarilhexanona se separă prin precipitare cu apă și gheață cu randamente de 85—90%. Reducerea cu sodiu în mediu butanolic la 120°C, reacție energică și greu de controlat, distilarea azeotropică a solventului și precipitarea în mediu acid, conduce la Silbestrol (transpoziție retropinacolică) cu randament fazic 65—70%.

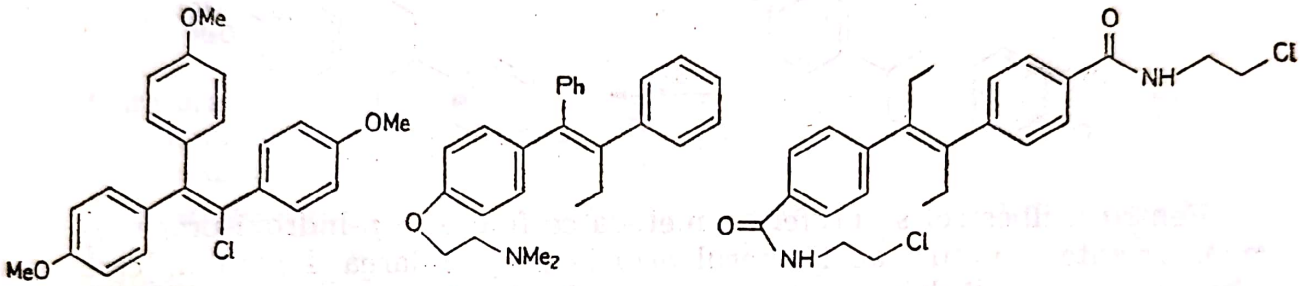
Stilbestrolul este un estrogen foarte puternic, cu administrare orală, dar cu acțiune teratogenă la generația următoare (uter infantil, sarcini extrauterine), drept care se utilizează sarea tetrasodică a diesterului fosforic (**Fosfestrol,** *Honvan*), doar în metaplazie de prostată.



Dintre hormonii de sinteză s-au mai impus **Clomifen** *(Clomid, Clostilbegyt)*, **Broparestol** *(Acnestrol)* cu structuri halostilbenice, **Ciclofenil** *(Fertodur)* și **Dienestrol.**



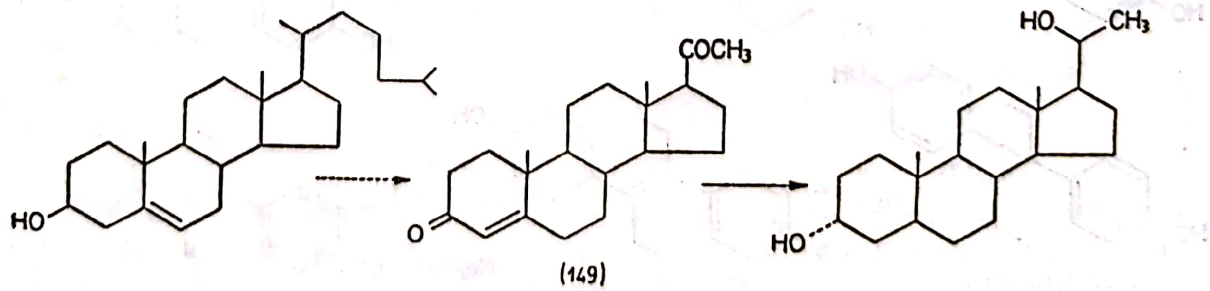
Clorotrianisen *(Clanisen*, TACE)*, **Tamoxifen** *(Tamoneprin*, Tamofen)* și *Stilbostat** se utilizează drept citostatice în cancerele de sân, prostată și ovarian. Sunt antiestrogeni competitivi cu acțiune de stimulare hipotalamo-hipofizară a secreției de gonadotrofină.



Estrogenii de sinteză sunt mai greu tolerați din cauza dificultăților de metabolizare hepatică. La apariția simptomelor de intoleranță (greață, vome, diaree) este necesară continuarea tratamentului cu produse de semisinteză sau naturale.

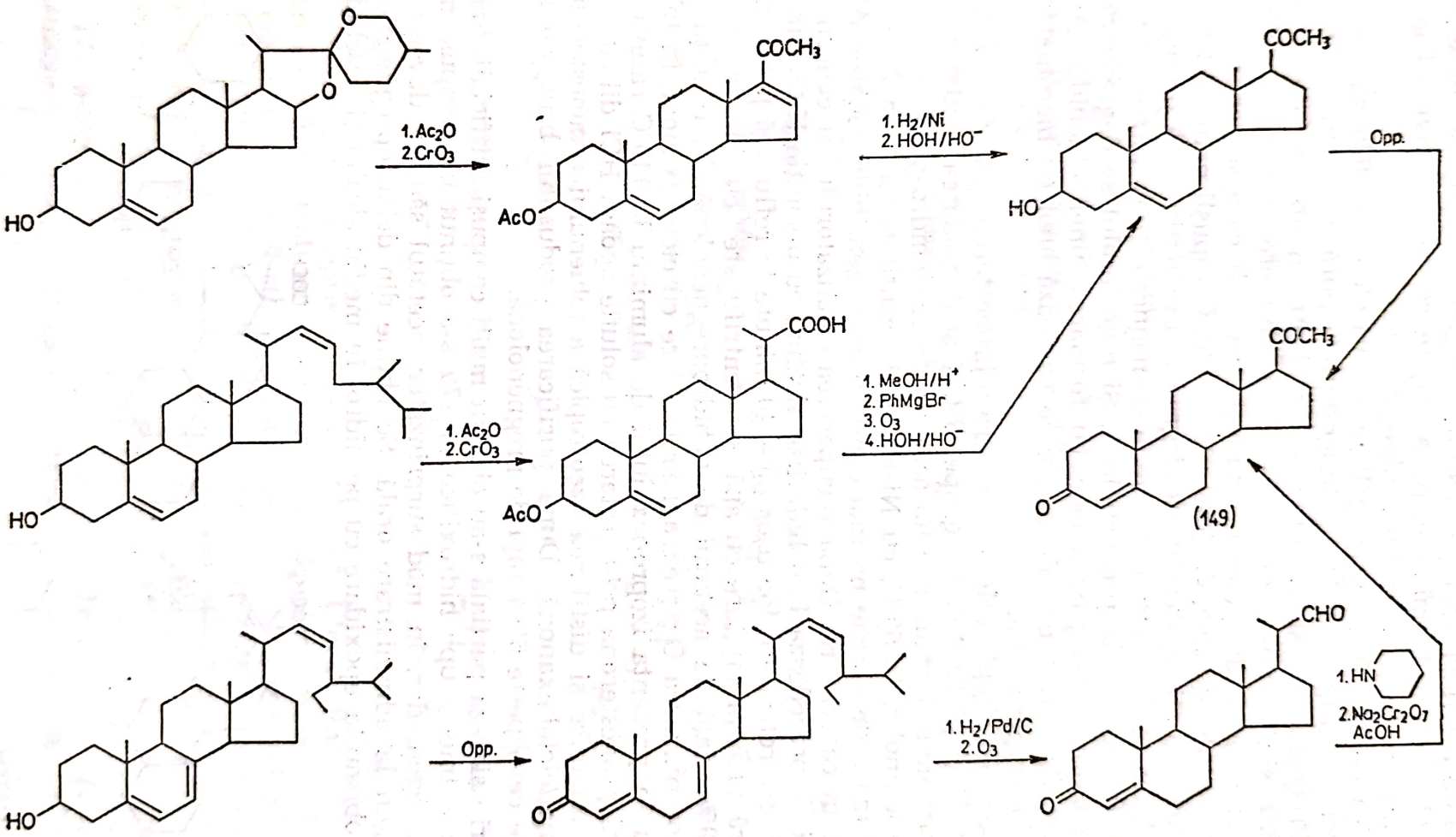
8.3.3. HORMONI PROGESTAGENI

Hormonul progestagen natural este progesterona (149, **Progesteron***). Este produs de corpul galben al ovarului sau, în perioada de sarcină, de placentă. Corpul galben la om produce aproximativ 30 mg/zi progesteronă, iar placenta aproximativ 300 mg/zi. Biosinteza are ca punct inițial colesterolul, iar metabolizarea sa dă naștere la pregnandiol printr-un mecanism reductiv. Concentrația acestui metabolit în urină crește mult în perioada de sarcină și dozarea sa este metoda uzuală de decelare a sarcinii.



(149)

Obținerea progesteronei



Scanned with OKEN Scanner

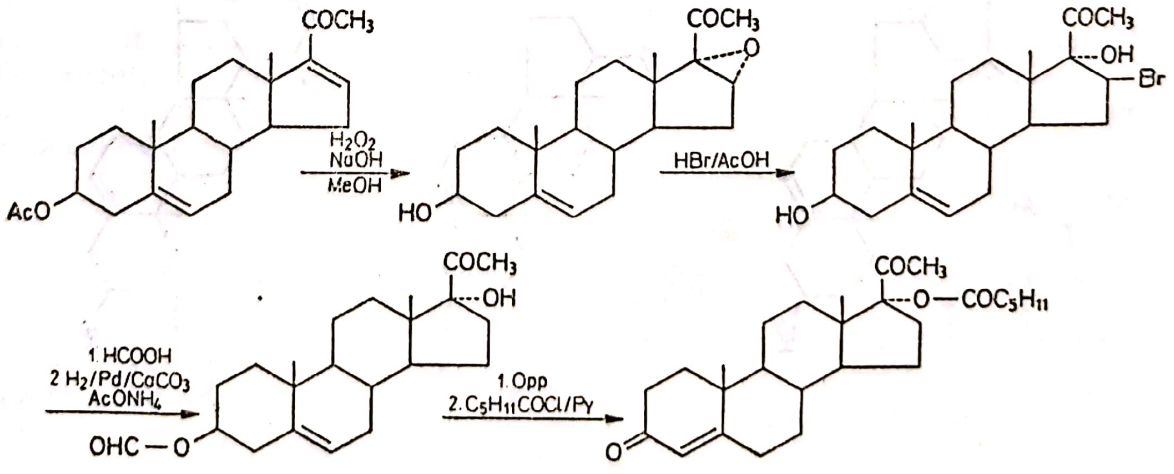
Apare abia în a doua parte a ciclului ovarian și este indispensabilă pentru menținerea sarcinii și dezvoltarea glandei mamare. Are proprietatea de a inhiba ovulația (acțiune antigonadotropă). Se folosește în insuficiență luteinică, iminență de avort, în scăderea activității gonadotrope antehipofizare, în sterilitatea hipoluteinică etc.

S-a obținut din corpul galben al ovarelor. Din 625 kg țesut de corpi galbeni s-au separat 20 mg progesteronă pură, de asemenea pregnandiol.

Progesterona este un intermediar comun în sinteza tuturor hormonilor steroizi și s-au pus la punct metode de obținerea din colesterol, stigmasterol, ergosterol, diosgenină, compuși accesibili care se separă din grăsimi animale, ulei de soia, drojdie, plante etc. Compușii naturali 22-nesaturați, de exemplu stigmasterolul, se degradează oxidativ după protejarea grupei 3-OH, iar acidul cu bromură de fenil-magneziu trece într-o difenil-alchenă ușor de ozonizat la pregnenolonă. Și ergosterolul se degradează oxidativ după oxidare Oppenauer cu formarea unei aldehide. Aceasta se transformă într-o enamină, care se oxidează apoi cu bicromat/AcOH direct la progesteronă.

Cea mai simplă cale de obținere o progesteronei rămâne folosirea diosgeninei. După protejarea grupei *3*-OH și degradarea oxidativă a ciclurilor piranic și furanic rezultă acetatul de *16*-dehidro-pregnenolonă. În mediu metanolic, la 50°C, cu Ni-Raney în cantități mari, la 2—3 at, până când masa de reacție nu mai consumă hidrogen, hidrogenarea Δ^{16} se termină în câteva ore. După recuperarea catalizatorului și concentrarea soluției se procedează la o hidroliză alcalină cu o soluție K_2CO_3 în apă-metanol. Hidroliza are loc ușor (30—40 minute la reflux) și pregnenolona se separă prin precipitare cu apă și centrifugare cu un randament de 90—95% față de acetatul de dehidropregnenolonă. În condiții standard are loc oxidarea Oppenauer (oxidare cu ciclohexanonă în toluen anhidru în prezența izopropoxidului de aluminiu la 110°C câteva ore). Se separă progesterona prin tratarea cu soluție apoasă HCl diluat, separarea fazei organice și distilarea azeotropică a toluenului și amestecului ciclohexanol/ciclohexanonă. După purificarea produsului brut randamentul atinge ceva peste 50% față de pregnenolonă.

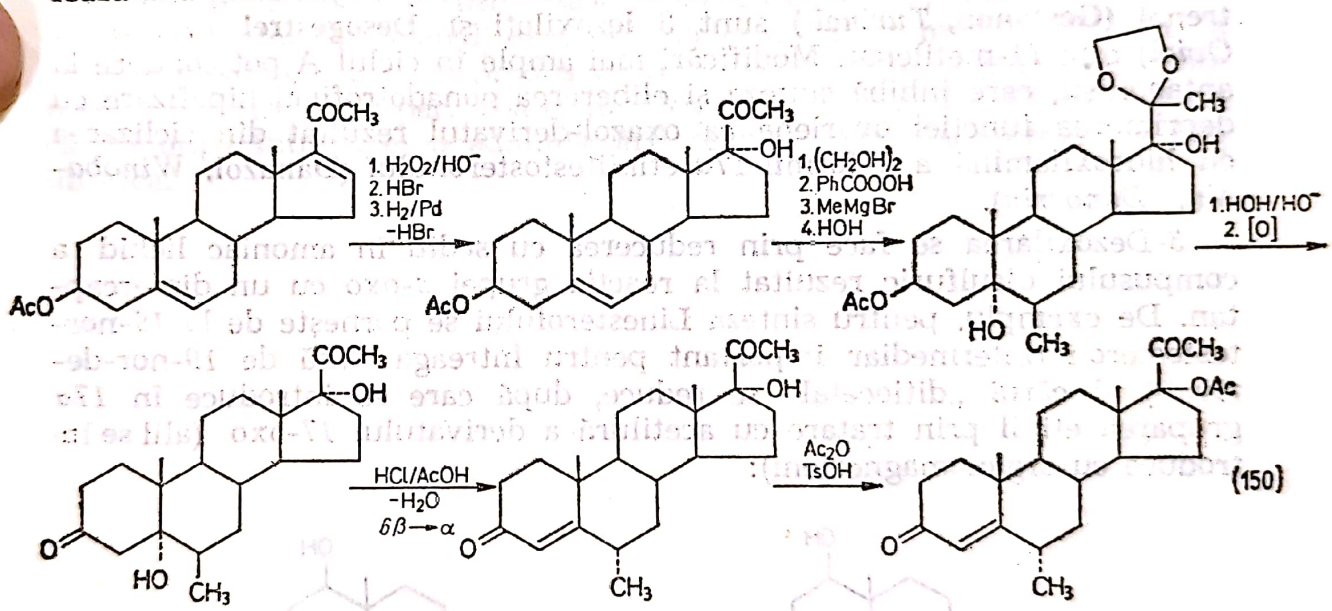
Prin sinteză parțială s-au obținut mulți compuși artificiali. Prin introducerea unei grupe hidroxilice în 17α s-a obținut un compus inactiv ca progestagen, dar, în mod surprinzător, acetatul său s-a dovedit un bun gestagen la administrare orală. Se obține din dehidropregnenolon-acetat prin obișnuita epoxidare cu perhidrol în mediu alcalin și deschiderea ci-



clului cu HBr/AcOH în clorură de metilen. Se protejează prin formilare grupa ^{3}OH și pentru eliminarea bromului se reduce catalitic cu $Pd/CaCO_3$ în prezența $AcONH_4$. Acetilarea cu Ac_2O în prezența TsOH și oxidarea Oppenauer conduc la *17*α-acetoxi-progesteronă. Esterificarea cu clorură de caproil dă **Hidroxiprogesteron**-caproat *(Progesteron retard*, Hormofort)*, iar *19*-norderivatul său este **Gestonoron** caproat *(Depostat)*.

Derivații aceștia prezintă avantajul administrării orale și al unei mai lungi perioade de acțiune la administrare parenterală față de progesteronă. Se prescriu în cazurile de sterilitate hipoluteinică, iminență de avort, amenoree.

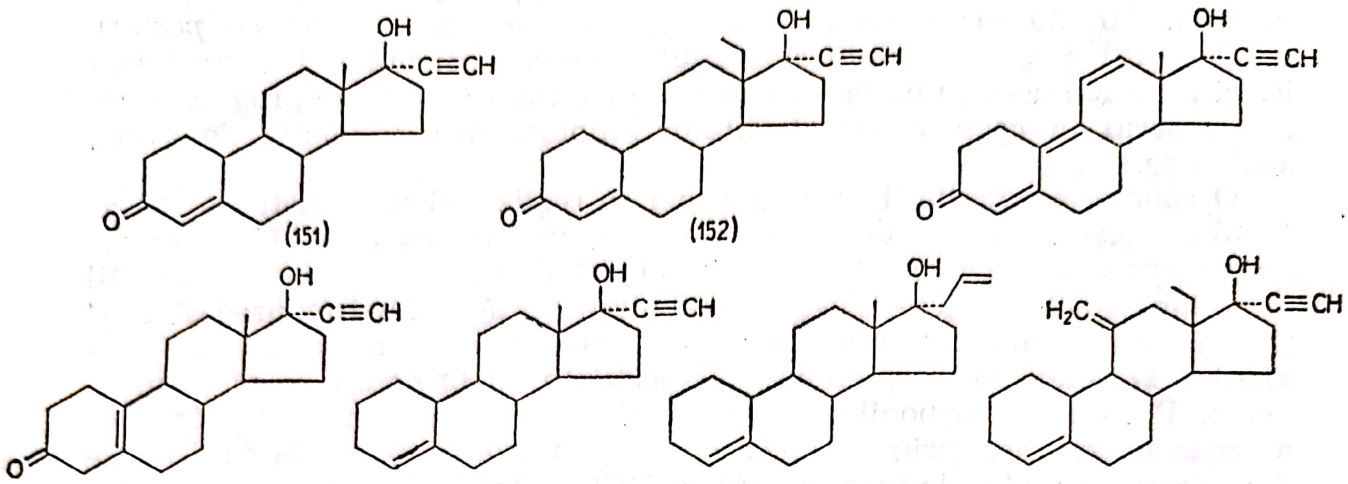
O sporire a activității progesteronei se realizează prin metilare. *17* α-Metil-progesterona este de 2—3 ori mai activă, iar 6α-metil-*17*α-acetoxi-progesterona ajunge la 50—60 ori mai activă ca progesterona. 6α-metil *17*α-hidroxi-Δ^4-pregnen-*3,20*-diona este cunoscută ca **Medroxiprogesteron*** (150, *Provera*). Introducerea grupei *6*α-metil are loc prin tratarea *5,6*-epoxidului *17*α-hidroxi-pregnenolonei *3*-acetilate cu bromură de metil-magneziu. Protejarea carbonilului din *20* de activitate compusului organomagnezian se face prin cetalizare. După hidroliză și oxidarea ^{3}OH se deshidratează molecula prin tratare cu HCl în AcOH. O dată cu eliminarea ^{5}OH are loc și epimerizarea *6*β-metilului. Într-o etapă ulterioară se acetilează *17*α-hidroxilul:



Alți compuși cu proprietăți similare sunt **Clormadinon** *(Luteran, Gestafortin)* și **Megestrol** ce conține o grupă 6β-clor, respectiv 6β-metil grefate pe structura Δ^6-acetoxiprogesteronei și **Nomegestrol** *(Lutenyl)* care pierde *19*-Me. Noua dublă legătură se introduce prin oxidarea blândă cu cloranil a Medroxiprogesteronei sau utilizarea benzochinonei ca oxidant mai energic la oxidarea Oppenauer. Alături de Δ^6 în **Didrogesteron** *(Duphaston)* întâlnim și modificarea conformației carbonului *10* (o grupă *10*α-metil), iar în **Medrogeston** *(Prothil) 6, 17* α-dimetilarea. *17*α-Metil-$\Delta^{9(10)}$-nor-progesterona este **Demegeston** *(Lutionex)*, iar **Promegeston** *(Surgeston)* este *21*-homoderivatul său (în *17*β grupa CO.Et).

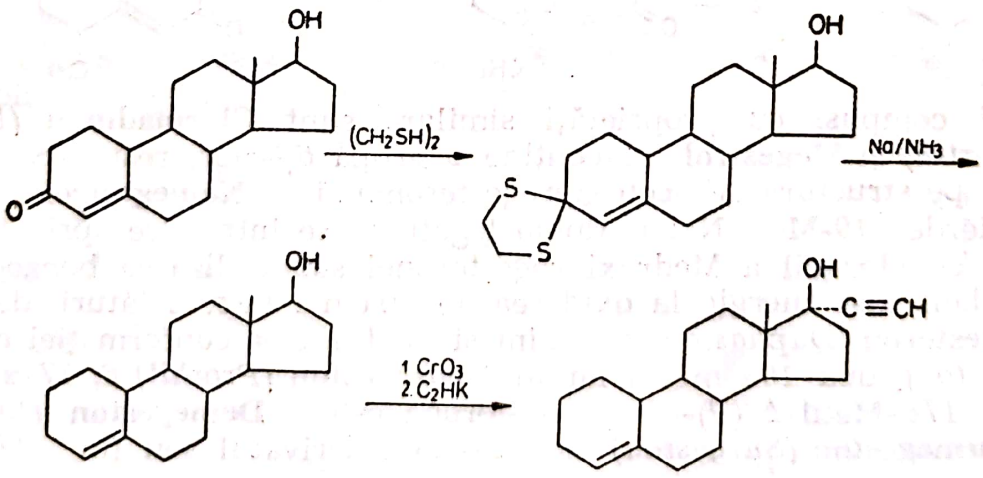
O altă serie de produse abandonează complet structura progesteronei în favoarea uneia *17*β-hidroxi-*17*α-etinil-ate. Compuși *3*-dexoxi și *19*-nor alcătuiesc baza anticoncepționalelor actuale. Dintre acestea Noretisteron

(151, *Primolut-nor, Noristerat*), **Levonorgesterel** (152, *Microlut, Minidril*) sunt cei mai recomandați. Proprietățile excelente ale Levonorgestrel a făcut să se folosească racemicul său (**Norgestrel,** *Steridil*), oxima acetatului (**Norgestimat,** *Cilest*) și Δ^{15}-derivatul (**Gestoden,** *Femovan, Minulet*).



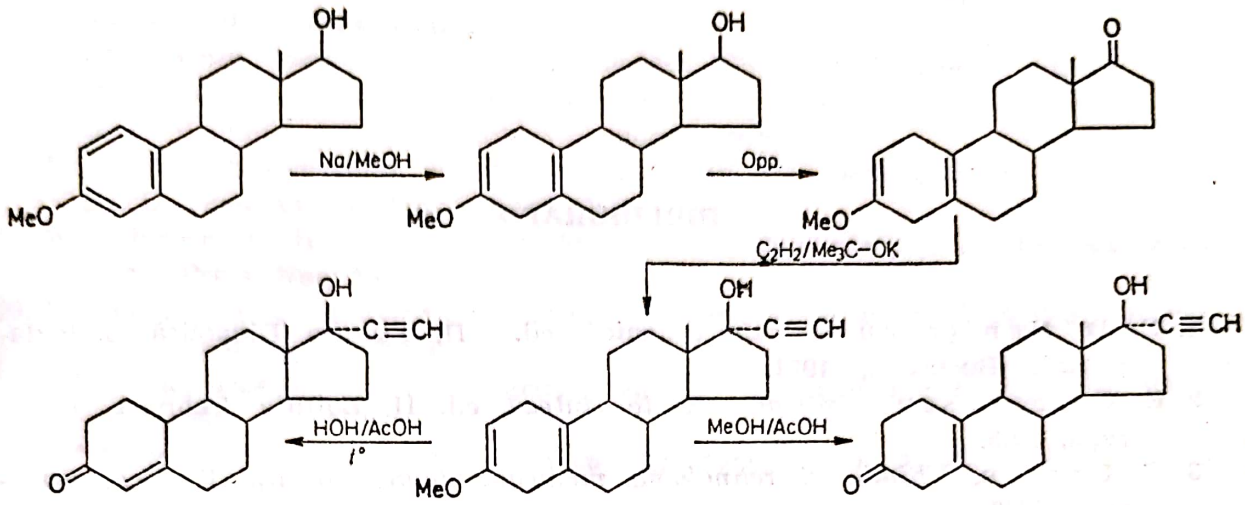
Nesaturarea avansată caracterizează **Norgestrienon** *(Gynophase)* și $\Delta^{5(10)}$ pe **Noretinodrel** *(Enovid).* **Linestrenol*** *(Endometril, Orgametril)* și **Alilestrenol** (**Gestanon,** *Turinal*) sunt 3-dezoxilați și **Desogestrel** (*Marvelon, Oviol*) este *11*-metilenat. Modificări mai ample în ciclul A pot conduce la antagoniști, care inhibă sinteza și eliberarea gonadotrofinei hipofizare cu deprimarea funcției ovariene ca oxazol-derivatul rezultat din ciclizarea cu hidroxilamină a *2*-formil-*17*α-etiniltestosteronului (**Danazol,** *Winobanin, Danocrin*).

3-Dezoxilarea se face prin reducerea cu sodiu în amoniac lichid a compusului disulfuric rezultat la reacția grupei *3*-oxo cu un dimercaptan. De exemplu, pentru sinteza Linesterolului se pornește de la *19*-nortestosteron (intermediar important pentru întreaga clasă de *19*-nor-derivați) al cărui „ditiocetal" se reduce, după care se introduce în *17*α gruparea etinil prin tratare cu acetilură a derivatului *17*-oxo (alil se introduce cu organomagnezieni):

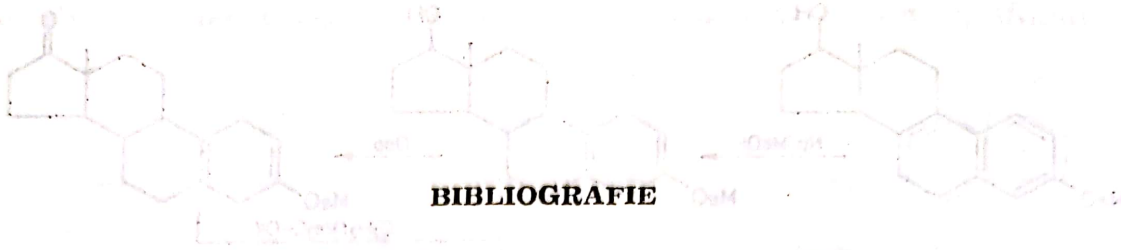


19-Norderivații se obțin prin reducerea Birch a ciclului benzenic a estradiolului (Na/MeOH, Li/RNH_2, Na/NH_3). După oxidarea ^{17}OH și etinilarea cetonei obținute rezultă structura etinolică a ciclului D. C hidro-

liză blândă cu AcOH/MeOH conduce la enol-cetonă (**Noretinodrel**) și una energică deplasează și dubla legătură (**Noretinsteron**).



Hormonii progestageni inhibă ovulația printr-un proces natural. Sunt folosiți în obținerea anticoncepționalelor, un mijloc de controlare a reproducerii. Anticoncepționalele actuale au la bază compușii *19*-nor-steroidici. Cele mai multe specialități farmaceutice conțin metil-eterul etinil-estradiolului (**Mestranol**) și Noretinodrelul. Prezența în amestec a unui estrogen sau a unui produs cu proprietăți estro- și gesta-gene este necesară pentru a nu perturba ciclul fiziologic ovarian. În cele mai multe cazuri după întreruperea administrării reapare ovulația normală și fertilitatea.



BIBLIOGRAFIE

1. C. D. Nenițescu, *Chimie organică*, ed. VII, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1974.
2. E. Ciorănescu, *Medicamente de sinteză*, ed. II, Editura Tehnică, București, 1966.
3. C. Onișcu, *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Editura Tehnică, București, 1988.
4. C. Dăescu, *Medicamente. Chimie și tehnologie*, Litografia Institutului Politehnic Timișoara, 1980.
5. C. Dăescu, *Tehnologia produselor farmaceutice*, Litografia Institutului Politehnic, Timișoara, 1981.
6. E. Cionga, L. Avram, *Medicamente chimioterapice*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1978.
7. P. Ionescu Stoian, E. Savopol, *Extracte farmaceutice vegetale*, Editura Medicală, București, 1977.
8. C. Oniscu, *Tehnologia produselor de biosinteză*, Editura Tehnică, București, 1978.
9. C. Dăescu, *Produse de bio- și semi-sinteză*, Litografia Institutului Politehnic, Timișoara, 1982.
10. G. Ehrhart, H. Ruschig, *Arzneimittel. Entwirklung, Wirkung, Darstellung*, 1—5 Bd, Verlag Chemie, Weinheim, 1972.
11. D. Lednicer, L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, vol. 1—4, Wiley Interscience, New York, 1977—1988.
12. V. Zota, *Chimie farmaceutică*, Editura Medicală, București, 1985.
13. * * * *Agenda medicală. Medicamente*, Editura Medicală, București, 1992.
14. * * * *Rote Liste* 1992, Editio Cantor, Aulendorf, 1992.
15. * * * *Physicians' Desk Reference*, 46 — Ed., Medical Economics Data, Montvale, 1992.
16. * * * *Guide National de Prescription de Medicaments* 3-ème ed. 1990/91, Editions du Vidal, 1990.
17. * * * *International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* W.H.O., Geneva, 1988.
18. * * * *Liste Modèle, O.M.S.* Geneva, 1988.
19. M. Negwer, *Organic Chemical Drugs and their Synonyms*, vol. 1—3, 6th ed Verlag Chemie, Weinheim, 1987.
20. * * * *USAN and the USP dictionary of drug names*, U.S. Pharmacopeial Conv. Inc. Rockville, 1990.
21. * * * *Burger's Medicinal Chemistry*, vol. 1—3, 4-ed, J. Wiley Interscience, New York, 1981—1983.
22. L. S. Goodman, A. Gilman, *Bazele farmacologice ale terapiei*, ed. II, Editura Medicală, București, 1960.

Scanned with OKEN Scanner

23. B. Cuparencu, ş.a., *Farmacologie pentru medici,* Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1978.
24. * * * *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,* vol. II (II supl.), II. ed., Elsevier Publ., Amsterdam, 1970 (1974).
25. * * * *Organic Chemistry. Serie one Steroids,* Butterworths London, 1973.
26. * * * *Antibiotics. Isolation, separation and purification,* Ed. M. J. Weinstein, G. H. Wagman, Elsevier Publ. Amsterdam, 1978.
27. * * * *Structure-activity Relationships among the Semisynthetic Antibiotics,* Ed. D. Perlman, Academic Press, New York, 1977.
28. W. Charney, H. L. Herzog, *Microbial Transformations of Steroids,* Academic Press, New York, 1967.
29. I. Simiti, I. Schwartz, *Structură chimică — activitate biologică,* Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1974.
30. * * * *Drug Design,* Ed. E. J. Ariëns, vol. I—IX, Academic Press, New York, 1971—1980.
31. * * * *Biological Activity and Chemical Structure,* Ed. J. A. Keverling, Elsevier Publ. Amsterdam, 1977.
32. * * * *Chemical Structure-Biological Activity Relationshps,* Ed. J. Knol, F. Darvas, Akademiei Kiadó, Budapest, 1980.
33. * * * *QSAR and Strategies in the Design of Bioactive Compounds* — Ed. J. K. Seydel, Verlag Chemie, Weinheim, 1984.
34. * * * *Nomenclatura chimiei organice,* Ed. D. Purdela, Ed. Academiei României, Bucureşti, 1986.
34. S. Warren, *Designing Organic Syntheses,* J. Wiley, New York, 1978.
35. S. Warren, *Workbook for Organic Synthesis the Disconnection Approach,* J. Wiley, Chichester, 1982.

Scanned with OKEN Scanner

ROMÂNIA:
3700 ORADEA
ŞOS. BORŞULUI 35

SINTEZA® S.A.

TEL: 059/14 01 30
TELEX: 34377
FAX: 16 22 24

WITH IT BRANCHES EXPORTS PROPERLIES PRODUCTS IN THE WHOLE WORLD•

SC SINTOR S.A.

3700 ORADEA, ŞOS. BORŞULUI 35,
FAX: 16 38 73

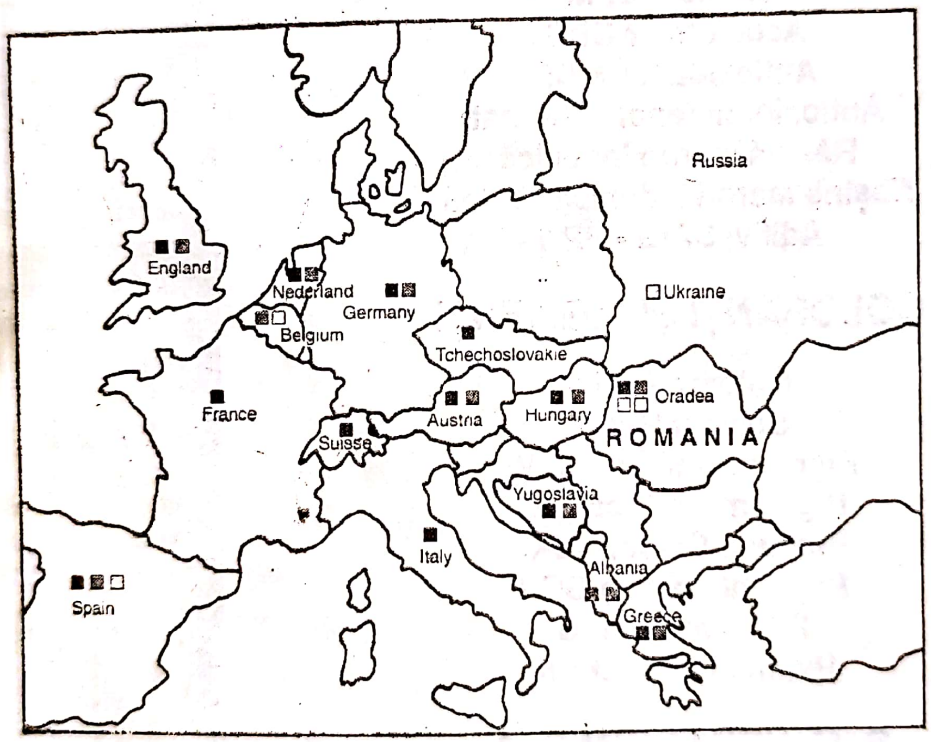
- SALICYLIC ACID
- ACETYLSALICYLIC ACID
- BENZOIC ACID
- SODIUM BENZOATE
- MALATHION
- DIMETHOATE
- ALCHYL HALIDES
- FLOTATION COLLECTORS

SC CHIMPROD S.A.

3700 ORADEA, STR. CHIMIEI 3-5,
FAX: 16 39 33

- SALICYLIC ACID
- ACETYLSALICYLIC ACID
- BENZOIC ACID
- SODIUM BENZOATE

• COUNTRIES BY OTHER CONTINENTS •



Koreea
Singapore
Hong-Kong
Vietnam
Indonezia
USA
Thailanda
Iordania
Egypt
Japan
Libia

SC PIGMENTI S.A.

3700 ORADEA, ŞOS. BORŞULUI 35,
FAX: 15 48 27

- GREEN CHROMIUM OXIDE
- ZINC PHOSPHATE
- ZINC CHROMATE
- BARIUM CHROMATE
- IRON OXIDES ANTICORROSIVE
- STABILIZERS FOR PLASTICS INDUSTRY

SC SINTEZA COLOR S.A.

3700 ORADEA, STR. CLUJULUI 159,
FAX: 11 86 79

- ALKYDIC PRIMERS ON THE BASIS OF MINIUM
- OIL PAINTS
- PAINTS ON ALKYDIC RESIN BASIS

Scanned with OKEN Scanner

Nr. plan: 9770.
Coli tipar: 29,25.
Bun de tipar: 07.10.1994.

Tiparul executat sub cd. 25/1994,
la Imprimeria de Vest, Oradea,
str. Mareşal Ion Antonescu nr. 105.
România

Scanned with OKEN Scanner

PRODUSE EPOXIDICE

Epiclorhidrină
Produs C.P.P.
Răşină epoxidică Giroxit RE 020 A
Răşină epoxidică Giroxit RE 010 S

AUXILIARI PENTRU INDUSTRIA CAUCIUCULUI

Accelerator M
Accelerator CBS
Antioxidant DMBF
Antioxidant fenol - stirenat
Răşină maron indenică
Răşină maron indenică lichidă
Aditivi SAIG - PP 1

COLORANŢI ŞI PIGMENŢI

Coloranţi acizi
Solvent Red 1
Pigment Galben LBAW
Pigment Portocaliu G
Pigment Galben 10 G
Pigment Galben GGP
Pigment Roşu C
Pigment Ecarlat RN

S. C. VERACHIM S. A.

Şoseaua Slobozieı km. 4 * 8375 Giurgiu - ROMÂNIA
Telefon : 0912 / 12207 * Fax : 01 / 6146509
Telex : 15733

Scanned with OKEN Scanner

Lei 11000

ISBN 973-30-313-5

EDITURA DIDACTICĂ ŞI PEDAGOGICĂ R.A. – BUCUREŞTI, 1994

Scanned with OKEN Scanner